

Impacto de los biomarcadores en el diagnóstico etiológico y el pronóstico de la neumonía adquirida en la comunidad

PEDRO PABLO ESPAÑA
ANE URANGA

Servicio de Neumología
Hospital Galdakao-Usansolo.Bizkaia

pedropablo.espanayandiola@osakidetza.net

RESUMEN

A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), sigue siendo un problema de salud pública con una importante morbilidad y mortalidad. Para un control más efectivo, es necesario un mayor conocimiento en el diagnóstico y el pronóstico de esta enfermedad. Recientes estudios sugieren que los nuevos biomarcadores séricos, como reflejo del grado de respuesta del huésped al germen, podrían ayudar a este propósito. Su utilidad clínica ha sido aplicada, tanto individualmente como asociados a las escalas pronósticas de gravedad ya existentes. El patrón de respuesta de estos biomarcadores es diferente en función de la causa. Los dos biomarcadores más utilizados son la proteína C-reactiva (PCR) y pro-calcitonina (PCT), aunque esta última es la que ha dado los mejores resultados. La PCT presenta niveles elevados en la neumonía neumocócica, sobre todo si es bacteriémica, y más discretos en las atípicas y víricas. También ha demostrado, en estudios de intervención, la reducción de la duración de la terapia antibiótica. En la evaluación pronóstica, los nuevos biomarcadores como la pro-adrenomedulina (ProADM) han demostrado ser superiores. Su incorporación, junto a las escalas clínicas de pronóstico, ha mejorado el poder predictivo de la mortalidad a corto y largo plazo.

Palabras clave: Neumonía comunitaria, biomarcadores, etiología, pronóstico.

Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad en la comunidad y supone una enorme carga para los sistemas de salud^{1,2}, en términos de visitas al médico de atención primaria y servicio de urgencias, ingresos hospitalarios, tratamientos médicos y cuidados en el seguimiento. Su incidencia oscila alrededor de 2-8 casos por 1.000 habitantes

y año³, provocando una mortalidad entre el 10 y el 15% en aquellos pacientes que requieren ingreso hospitalario y aún mayor en aquellos que requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos⁴. A pesar de la mejora en los métodos diagnósticos y del empleo de nuevos antibióticos, más eficaces y con amplia cobertura, el panorama no parece haber cambiado sustancialmente.

Sigue siendo necesaria, además de conocer los agentes etiológicos más comunes que producen la infección, una

evaluación de la gravedad de la NAC con el objetivo de optimizar las decisiones terapéuticas sobre la elección del tratamiento y la decisión de si es más adecuada la hospitalización o el manejo ambulatorio. Por ello se ha establecido una variedad de escalas clínicas pronósticas para evaluar y estratificar la gravedad de la NAC. Sin embargo, dado que en la práctica clínica estas escalas han presentado algunas limitaciones, en los últimos años se ha retomado el interés por el estudio de ciertos biomarcadores séricos para mejorar el diagnóstico, el pronóstico y la respuesta terapéutica. Realizaremos aquí una revisión de las principales escalas pronósticas y de los biomarcadores más utilizados, así como su papel en la predicción etiológica y en el pronóstico de pacientes con NAC.

Escalas clínicas pronósticas

De entre las diversas escalas pronósticas de gravedad desarrolladas con el objetivo de estratificar el riesgo de mortalidad en pacientes que presentan síntomas compatibles con la NAC, las más recomendadas por diferentes guías clínicas internacionales son el PSI (Pneumonia Severity Index)⁵ y el CURB-65 (Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, age > 65)⁶. El PSI utiliza 20 variables para determinar la escala y según el incremento de riesgo de mortalidad a 30 días define 5 clases (PSI score I-V). Las clases de riesgo bajo (PSI score I-III) podrían ser manejadas ambulatoriamente y el resto requerirían ingreso hospitalario. El CURB-65 utiliza 5 variables y según el incremento de riesgo de mortalidad define 6 clases (CURB-65 score 0-5), recomendando control ambulatorio para las clases de riesgo bajo (CURB-65 score 0-1). Estas escalas han demostrado ser seguras para identificar pacientes que puedan ser manejados a nivel ambulatorio, pero presentan un peor poder predictivo en pacientes que precisan mayor monitorización y terapias más intensas⁷. Es decir, el valor predictivo negativo de las escalas pronósticas para mortalidad es alto (97-99%), sin embargo, el valor predictivo positivo es insatisfactoriamente bajo (20-30%) para determinar qué pacientes desarrollarán una mala evolución. Recientemente se han desarrollado nuevas escalas para detectar al paciente más grave, como la ATS/IDSA 2007⁸,

SCAP/España escala⁹, SMART-COP escala¹⁰. Se trata de escalas estáticas. Todas ellas miden el efecto de la infección en el huésped en el momento del diagnóstico, pero no los mecanismos inflamatorios de respuesta a la lesión, lo que sin duda es crucial en la resolución y los resultados obtenidos. Se ha propuesto el uso complementario de biomarcadores¹¹ como una forma de mejorar la exactitud de las escalas de gravedad, y como indicadores tempranos del grado de la respuesta inflamatoria.

Biomarcadores séricos

Dada la limitación descrita de las escalas pronósticas, se han realizado esfuerzos para mejorar las estrategias con la inclusión de biomarcadores, por su teórica capacidad de detectar mecanismos de la respuesta inflamatoria del paciente. El biomarcador ideal para ser empleado en la NAC debería permitir un diagnóstico precoz, tener un valor pronóstico y facilitar decisiones terapéuticas

En la respuesta inflamatoria producida en el tracto respiratorio inferior, los productos bacterianos como lipopolisacáridos o peptidoglicanos juegan un papel primordial, ya que estimulan a los macrófagos alveolares produciendo citoquinas como interleuquinas (IL-1, IL-6, IL-8) y factor de necrosis tumoral alfa. Estas citoquinas han sido probadas con la intención de medir la respuesta inflamatoria, pero su detección en suero ha sido poco útil por su escasa vida media y su producción predominantemente pulmonar que resultan en bajos valores en suero.

Donde se ha puesto mayor interés es en el estudio de proteínas reactantes de fase aguda que se producen como consecuencia del estímulo de éstas citoquinas, los denominados biomarcadores séricos¹². La medición en suero de estos mediadores inflamatorios es más sencilla dado que poseen una vida media más larga. En general, los niveles plasmáticos de mediadores inflamatorios parecen correlacionarse con la gravedad en los procesos infecciosos como la neumonía. Existen diferentes biomarcadores séricos que han sido estudiados en el manejo de la NAC: inflamatorios como leucocitos, proteína C-reactiva (PCR) y pro-calcitonina (PCT), cardiovasculares como los péptidos natriurético

atrial(pro-ANP), coceptina (CT-pro-AVP), pro-Endotelina-T y la proadrenomedulina (pro-ADM); de coagulación como el dímero D, y de respuesta al estrés como el cortisol. Los más ampliamente estudiados son la PCR, PCT y pro-ADM.

La *Proteína-C reactiva*, estimulada a nivel hepático por la interleuquina-6, se ha estudiado para el diagnóstico y monitorización de diversos procesos inflamatorios, observándose cierta relación con la gravedad de la NAC.

La *Procalcitonina*, es un precursor de la calcitonina que se encuentra elevado en las infecciones bacterianas. Su liberación durante la infección se induce directamente por toxinas bacterianas (endotoxinas) o indirectamente por factores humorales (IL-1B, IL-6 y factor de necrosis tumoral) y células del sistema monocito-macrófago. La inducción puede verse atenuada por citoquinas como interferón-gamma, liberadas durante infecciones virales¹³.

La *ProADM*, es el fragmento más estable de la degradación de la adrenomodulina, potente vasodilatador con propiedades metabólicas y acción en la modulación de la respuesta inmune. Se ha postulado como marcador pronóstico en pacientes con sepsis y como marcador útil en la estratificación de riesgo de mortalidad en pacientes con NAC.

Por desgracia ninguno de los biomarcadores cumple todas las condiciones ideales. La PCT es el biomarcador que mejor diferencia entre la etiología (bacterias típicas versus atípicas y virus) y el que ha demostrado su valor en la evaluación de la respuesta y la duración del tratamiento antibiótico, mientras que la pro-ADM es el que presenta mejor poder pronóstico de la NAC para complicaciones y mortalidad a corto y plazo. Probablemente la utilización de estos dos biomarcadores junto con las escalas clínicas pronósticas ayudará a manejar y controlar la NAC en el futuro.

Predicción etiológica

El agente causal de la NAC es habitualmente desconocido, por lo que se utiliza un tratamiento antibacteriano empíri-

co basado en los patógenos causales más probables. Poder discriminar entre neumonía por bacterias típicas o atípicas y virus supone un paso importante en la precisión del tratamiento de la NAC, que podría condicionar el empleo de antibióticos de espectro más reducido con la consecuente disminución de aparición de resistencias a los antibióticos. Habitualmente, a pesar de usar técnicas adecuadas, sólo en un 50% de los casos se logra establecer un diagnóstico etiológico⁸. Las principales desventajas de los métodos diagnósticos convencionales son: la dificultad de disponer de la muestra cuando no hay expectoración, el retraso en tener el resultado (necesidad de días para el resultado del cultivo), una subóptima sensibilidad (hemocultivos, empleo de antibiótico previo), y una baja especificidad (contaminación).

Según el germen causante de la infección, el paciente puede presentar diferente respuesta inflamatoria, y esta respuesta inflamatoria podría ser una herramienta útil para el diagnóstico etiológico¹⁴. Los pacientes con causas bacterianas típicas como el neumococo, mostraron niveles significativamente más altos de PCT y PCR que los pacientes con causa viral y atípica, tal como se ha visto en varios estudios. Por ejemplo, Masia y cols¹⁵ encontraron niveles inferiores de PCT y PCR en pacientes con gérmenes atípicos comparado con bacterias. Hedlung y cols¹⁶ reportaron niveles inferiores de PCT, en atípicas y virus, pero no encontraron diferencias con PCR. Kruger y cols¹⁷ también encontraron niveles significativamente más elevados de PCT y PCR en los pacientes con causas bacterianas clásicas en comparación con aquellos con bacterias atípicas. En este estudio los investigadores utilizaron un punto de corte de la PCT de 0.1ng/mL para diferenciar causa neumocócica de la viral o atípica con un odds ratio de 8,3. En un estudio realizado por nuestro grupo de trabajo, en pacientes con NAC no grave¹⁸, un punto de corte > 0.15ng/mL de la PCT se asoció con un odds ratio de 21.7 para la causa neumocócica. También encontramos, como Kruger y colaboradores, que los niveles de PCT y PCR no eran capaces de diferenciar entre casos atípicos y virales, y entre infección bacteriana y la coinfección (bacteria más virus) debido al "solapamiento" de los niveles de biomarcador entre los microorganismos. Tampoco la combinación de ciertos biomarcadores, como la PCR más PCT ó interleucinas 6 y 18 (IL-6;IL-18) ó la proteína unida a polisacárido (LBP) mejoró la diferencia-

ción entre pacientes con infección respiratoria vírica ó bacteriana¹⁹. Este problema podría ser resuelto en parte con la utilización de nuevas pruebas diagnósticas moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-RCP). Esta técnica, disponible ya en el mercado, podría detectar una amplia gama de virus, bacterias y patógenos atípicos. La combinación de una prueba positiva de RT-RCP para el virus respiratorio con la medida de un biomarcador sérico como la PCT en los pacientes con NAC podría identificar a los individuos que puedan ser manejados sin antibióticos o tratados con medicamentos antivirales si los resultados de estas dos pruebas fueran un bajo nivel de la PCT y una prueba positiva de RT-RCP para el virus, como sugiere Gilbert²⁰. La tabla 1 refleja el posible papel de los niveles de PCT en la interpretación de la infección viral y/o bacteriana del tracto respiratorio. No se ha podido asociar otros biomarcadores, como la Pro-ADM, con las diferentes causas etiológicas²¹, a pesar de su buen comportamiento en la predicción pronóstica.

También se ha utilizado algoritmos basados en el nivel de biomarcadores como la PCT para tratar de establecer la duración del tratamiento antibiótico²². La terapia antibiótica guiada con los niveles de PCT se asocia con una signi-

ficativa reducción de la prescripción de antibiótico sin una aparente evolución adversa. Un meta-análisis, que incluye siete estudios (1.400 pacientes)²³, donde se comparaba el uso de antibiótico en función de niveles seriados de PCT versus tratamiento antibiótico standard confirmó una reducción media de 2.7 días de duración de la terapia antibiótica en pacientes con diferente tipo de infección. En otro estudio controlado-aleatorizado y multicéntrico (6 hospitales suizos), focalizado en pacientes con infección del tracto respiratorio inferior de los cuales 925 tenían NAC, también se confirmó un descenso del consumo de antibiótico de 3.5 días en el grupo de pacientes con NAC, donde se empleó como guía los niveles de PCT, sin incremento de efectos deletéreos²⁴.

Por otro lado la PCT se correlaciona con la "carga bacteriana", y se ha confirmado como un buen predictor para la positividad del hemocultivo. Un estudio²⁵ encontró que niveles de PCT con un punto de corte de 0.25 ng/ml permitieron identificar el 96% de los hemocultivos positivos, y permitiría reducir el 37% de los hemocultivos realizados. Si el punto de corte se aumentaba a 0.50 ng/ml se identificaba el 88% de los hemocultivos positivos y se podría reducir el 52% de los hemocultivos realizados.

| Bacteria | Virus | Niveles de PCT (ng/ml) | Interpretación |
|----------|-------|------------------------|---|
| No | No | ≤ 0.05 | No evidencia de infección por virus o bacteria. |
| No | No | 0.5-1 | Inmunidad innata activada; sospecha de bacterias no cultivadas. |
| No | Si | ≤ 0.05 | Infección viral. |
| No | Si | 0.25-1. | Coinfección por virus y bacteria: Fallo en la identificación de bacterias causales. |
| Si | Si | 0.25-1. | Coinfección por virus y bacteria. |
| Si | No | ≤ 0.05 | Colonización bacteriana. |
| Si | Si | ≤ 0.05 | Colonización bacteriana e infección viral. |

Tabla I: Papel de la procalcitonina (PCT) en la interpretación de los datos microbiológicos en pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior.

Predicción pronóstica

Recientemente se ha evaluado la monitorización de ciertos biomarcadores durante el tratamiento para predecir el fracaso terapéutico y la mala evolución, aunque la mayoría de los estudios se han enfocado en la mejora de la predicción de mortalidad a corto y a largo plazo. Menendez et al²⁶ investigaron la utilidad de la PCR y la PCT para evaluar la estabilidad clínica después de 72 horas de tratamiento y la ausencia de complicaciones graves posteriores. Los pacientes estables desde el punto de vista clínico, según los criterios de Halm²⁷ (Tabla 2), presentaban a las 72 horas de evolución niveles más bajos de PCT y PCR que los inestables. Con un punto de corte de 0.25 ng/ml de PCT y de 3 mgr /dL para la PCR, los pacientes con estabilidad clínica no presentaron complicaciones posteriores. En su estudio, Boussekey y cols²⁸ encontraron en pacientes con NAC grave que precisaron ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), un incremento de los niveles de PCT en la evolución que se relacionaba con un peor pronóstico. Así se apreciaba un incremento de los niveles de PCT entre el día 1 y el día 3 en los pacientes que fallecían y un descenso entre los supervivientes. En el grupo de pacientes ventilados mecánicamente, un nivel de PCT < 0.95ng/ml se asoció con una

Criterios de estabilidad Halm

- . Frecuencia respiratoria < 24resp/min.
- . Temperatura <37.2°C.
- . Frecuencia cardíaca < 100.
- . Saturación de oxígeno >90%.
- . Tensión arterial sistólica >90mmHg.
- . Buen nivel de conciencia.
- . Tolerancia oral.

Tabla II

Variables de los criterios de estabilidad de Halm³⁷

Escala ATS/IDSA

CRITERIOS MAYORES

- . Ventilación mecánica invasiva.
- . Shock séptico con necesidad de vasopresores

CRITERIOS MENORES

- . Frecuencia respiratoria > 30resp/min
- . PaO₂/FiO₂ < 250mmHg
- . Infiltrados multilobares
- . Confusión/desorientación
- . Uremia > 20mg/dl
- . Leucopenia < 4.000leucocitos/mm³
- . Trombopenia < 100.000plaquetas/mm³
- . Hipotermia < 36°C

Tabla III: Variables de la escala ATS/IDSA³⁸ agrupadas en criterios mayores y menores

ATS/IDSA: American Thoracic Society y la Infectious Diseases Society of America.

PaO₂/FiO₂: Presión de oxígeno arterial/fracción de oxígeno inspirado.

evolución favorable. Por otro lado, Ramirez et al²⁹ también encontraron que los pacientes clínicamente graves, que en el momento de la admisión por NAC presentaban tres de los criterios menores de la ATS/IDSA (Tabla 3), pero que presentaban niveles de PCT<0.35 ng/ml, no requirieron ser transferidos a la UCI posteriormente.

Hasta la fecha los biomarcadores no han demostrado por sí solos una superioridad sobre las escalas clínicas pronósticas para predecir la mortalidad a corto plazo (30 días). La mayoría de los biomarcadores son útiles en sus valores extremos, es decir, los valores muy bajos descartan y los valores muy altos mejoran la predicción. Por esta razón los biomarcadores se están utilizando junto con las escalas pronósticas de gravedad para mejorar la capacidad predictiva de ambos. Existen varios estudios que subrayan la mejora del valor pronóstico de las escalas de riesgo establecidas si se combinan con la determinación de ciertos biomarcadores. En el trabajo de Menendez y cols³⁰ se ob-

servó una clara mejoría en la predicción de mortalidad de las escalas pronósticas PSI, CURB-65 y CRB-65, cuando se añadía el biomarcador PCR en el momento del diagnóstico. Huang y cols³¹ encontraron que los niveles bajos de PCT se asociaban con baja mortalidad en los pacientes con clases de riesgo altas del PSI (IV-V). Por el contrario, Kruger y cols³² también demostraron una mejoría pronóstica del CURB65 al añadir PCT (con un punto de corte de <0.228 ng/ml), pero no con la PCR. En este último estudio, los bajos niveles de PCT se asociaron con baja mortalidad en todas las clases de riesgo del CURB-65.

De todas formas la PCT no es el biomarcador ideal para la información pronóstica de pacientes con NAC. Recientemente varios estudios han demostrado que los nuevos biomarcadores cardiovasculares como la proADM, muestran un mejor poder predictivo de riesgo de mortalidad. Así, Christ-Crain y cols³³ en un estudio prospectivo observacional con un seguimiento medio de 7 semanas de 302 pacientes con NAC evaluados en el área de urgencias, midieron niveles de proADM, PCR y PCT junto con la valoración de la escala pronóstica PSI. Encontraron que la proADM presentaba mayor predicción pronóstica de mortalidad que los otros dos biomarcadores y similar al PSI. Al incluir en el modelo clínico el PSI y la proADM,, el poder predictivo mejoró comparado con el PSI en solitario. Kruger y cols en un estudio posterior³⁴ compararon los nuevos biomarcadores cardiovasculares (pro-ANP, copeptina, pro-endotelina-1, Pro-ADM), con los biomarcadores de inflamación (PCR y PCT) para la predicción pronóstica de mortalidad a corto (28 días) y largo plazo (180 días). Este estudio demostró que los nuevos biomarcadores son superiores a los de inflamación en la predicción a corto y largo plazo de mortalidad. Entre todos los biomarcadores, la proADM presentó el mejor comportamiento y su asociación con la escala pronóstica CURB-65 mejoró significativamente el valor predictivo de dicha escala. Estos resultados se corroboraron por Schuetz y cols³⁵ en un estudio multicéntrico con un mayor poder predictivo de la ProADM sobre el PSI y el CURB65 para las complicaciones graves y la mortalidad. Cuando se añadió la ProADM a las escalas CURB65 y PSI, mejoró la capacidad predictiva para mortalidad. De nuevo, Bello y cols²¹, demostraron que la adición de la Pro-ADM al PSI y al CURB-65 mejoraba significativamente la predicción de

complicaciones graves y la mortalidad en pacientes hospitalizados. Recientemente Albrich y cols³⁶, demostraron que una nueva escala creada por ellos, como el CURB65-A, basada en la combinación de las distintas clases de riesgo del CURB65 con distintos puntos de corte de la Pro-ADM (0.75 y 1.5 nmol/L), predecía mejor que el CURB-65 en solitario, los eventos adversos y la mortalidad en los pacientes con NAC y otras infecciones respiratorias. El hecho de que la proADM se muestre superior a otros marcadores cardiovasculares podría explicarse por las múltiples funciones que posee, como son su actividad cardiovascular, y las funciones antiinflamatoria y antibacteriana mediadas por la regulación del sistema del complemento.

Conclusión

El correcto manejo de la NAC debería basarse en el conocimiento de los patógenos causales más probables en cada paciente, junto con una evaluación de la posible gravedad del episodio para determinar el lugar adecuado de atención.

El uso de biomarcadores como la PCT en la evaluación inicial de pacientes con NAC, puede proporcionar una información de utilidad en el diagnóstico etiológico, que ayuda al médico en la optimización de la terapia antibiótica. La re-evaluación a los tres días permite identificar pacientes que presenten fracaso terapéutico.

Los biomarcadores también desempeñan un papel importante en el proceso de medir la gravedad de la NAC. La incorporación de estos biomarcadores, en particular de la pro-ADM, en las escalas pronósticas mejora el poder predictivo de mortalidad a corto y largo plazo. Se necesita llevar a cabo más investigaciones en el futuro para establecer qué biomarcadores y qué puntos de corte son los más eficaces, bien solos o en combinación con las escalas clínicas de gravedad.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Lim WS, Woodhead M, On behalf of the British Thoracic Society. British Thoracic Society adult community acquired pneumonia audit 2009/10. *Thorax* 2011 Apr 17 epub ahead of print.

- 2.- Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2010 Sep 22 epub ahead of print.
- 3.- Almirall J, Bolibar I, Vidal J, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J*. 2000; 15: 757-63.
- 4.- Mortensen EM, Kapoor WN, Chang CC, et al. Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 1617-24.
- 5.- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997; 336: 243-50.
- 6.- Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community-acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003; 58: 377-82.
- 7.- Chalmer JD, Singanayagam, Akram AR et al. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2010;65:878-883.
- 8.- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society. Consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007 Mar 1; 44(Suppl 2):S27-72.
- 9.- España PP, Capelastegui A, Gorordo I, et al. Development and Validation of a Clinical Prediction Rule for Severe Community-acquire Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 1249-56.
- 10.- Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT et al. Predicting the the need for mechanical ventilation and/or inotropic support for young adults admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008;47:1571-1574
- 11.- Brown JS. Biomarkers and community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009;64:556-558
- 12.- Christ-Crane M, Muller B. Biomarkers in respiratory tract infectious:diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J* 2007;30:556-573.
- 13.- Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, et al. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Crit Care Med* 2004;32:1715-1721.
- 14.- Menendez R, Sahuquillo-Arce JM, Reyes S, et al. Cytokine activation patterns and biomarkers are influenced by microorganism in community-acquired pneumonia. *Chest* 2012;141(6):1537-1545.
- 15.- Masia M, Gutierrez F, Shum C, et al. Usefulness of Procalcitonin Levels in Community-Acquired Pneumonia According to the Patients Outcome Research Team Pneumonia Severity Index. *Chest* 2005 Oct; 128(4):2223-9.
- 16.- Hedlund J, Hanson LO. Procalcitonin and C-reactive proteína levels in community-acquired pneumoniae:correlation with etiology and prognosis. *Infection* 2000;28(2):68-73.
- 17.- Krüger S, Ewig S, Papassotiriou J, et al. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP-Results from the German competence network CAPNETZ. *Respir Res* 2009 Jul;1210:65.
- 18.- España PP, Capelastegui A, Bilbao A et al. Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012 Aug 5. [Epub ahead of print].
- 19.- Ten Oever J, Tromp M, Bleeker-Rovers C et al. Combination of biomarkers for the discrimination between bacterial and viral lower respiratory tract infections. *J Infect* 2012 Aug 13.[Epub ahead of print].
- 20.- Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *J Clin Microbiol* 2010;48:2325-2329.
- 21.- Bello S, Laserra AB, Mincholé E, et al.. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology. *Eur Respir J*. 2012 May;39(5):1144-1155
- 22.- Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(1):84-93
- 23.-Tang H, Huang T, Jing J, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment inpatients with infections: a systematic review and meta-analysis. *Infection* 2009;37:497-507
- 24.- Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R et al. ProHosp Study Group. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHosp randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1059-1066.
- 25.- Müller F, Christ-Crain M, Bregenzler T, et al; ProHOSP Study Group. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest* 2010;138(1):121-129.
- 26.- Menéndez R, Martínez R, Reyes S, et al.. Stability in community-acquired pneumonia: one step forward with markers? *Thorax*. 2009 Nov;64(11):987-992
- 27.- Halm E., Fine MJ, Marrie TJ, et al. Time to Clinical Stability in Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: Implications for Practice Guidelines. *JAMA*. 1998;279(18):1452-1457.
- 28.- Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, et al. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2006;32(3):469-472.

- 29.-Ramirez P, Ferrer M, Marti V, et al. Inflammatory biomarkers and prediction for intensive care unit admission in severe community-acquired pneumonia. *Crit Care med* 2011;39(10):2211-2217.
- 30.- Menendez R, Martinez R, Reyes S, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009 Jul; 64(7):587-591.
- 31.- Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA ,et al. Risk Prediction with Procalcitonin and Clinical Rules in Community-Acquired Pneumonia. *Ann Emerg Med*. 2008 Jul; 52(1):48-58.
- 32.- Krüger S, Ewig S, Marre R, et al. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J*. 2008; 31(2):349-355.
- 33.- Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]. *Crit Care*. 2006;10(3):R96.
- 34.- Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, et al. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short and long-term survival in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1426-1434.
- 35.- Schuetz P, Wolbers M, Christ-Crain M, et al; ProHOSP Study Group. Prohormones for prediction of adverse medical outcome in community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections. *Crit Care*. 2010;14(3):R106.
- 36.- Albrich WC, Dusemund F, Rügger K, et al.. Enhancement of CURB65 score with proadrenomedullin (CURB65-A) for outcome prediction in lower respiratory tract infections: derivation of a clinical algorithm. *BMC Infect Dis*. 2011 May 3;11:112.
- 37.- Halm E, Fine MJ, Marrie TJ, et al. Time to Clinical Stability in Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: Implications for Practice Guidelines. *JAMA*. 1998;279(18):1452-1457.
- 38.- Mandell LA, Wunderink RG , Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society. Consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007 Mar1; 44(Suppl 2): S27-72.