

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**



Evaluación de la capacidad pronóstica de las escalas de gravedad PSI y CURB-65 con y sin parámetros inmunológicos en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) viral y/o bacteriana del adulto

(Paulina Alejandra Muñoz Rojas)

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE
MAGISTER EN MICROBIOLOGÍA**

Director de Tesis: Prof. Dr.(a) Vivian Luchsinger Farías

(2019)

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**

INFORME DE APROBACIÓN TESIS DE MAGÍSTER

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Magister presentada por la(el) candidata(o)

Paulina Alejandra Muñoz Rojas

ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de Magister en microbiología en el Examen de Defensa de Tesis rendido el día (28,06 , 2019)

**Prof. Dr.(a) Vivian Luchsinger Farías
Director(a) de Tesis
(lugar)**

COMISION INFORMANTE DE TESIS

Prof. Dra.

Prof. Dra.

Prof. Dr.

**Prof. Dra.
Presidente Comisión**

Agradecimientos

En el termino de esta etapa quisiera agradecer a la Dra Vivian Luchsinger por la perseverancia, paciencia, apoyo, guía y por motivarme a no rendirme tan fácil durante todo el periodo de la elaboración de mi AFE, además agradecer a mi tutora academica la Dra Sandra Ampuero por todo el apoyo entregado en mi estadía en el magíster, al laboratorio de virus respiratorio especialmente a Yara Prades, Dina silva, Cristian Moreno, Luis Lizama, Daniel Moya, Guillermo Bahamondes y Ariel Toledo por todo el apoyo y ayuda prestada en este trabajo. También agradecer a mis padres, Eva Rojas y Nelson Muñoz, a mis tias María Muñoz y Rosario Rojas, mi prima Karina Ureta y mi primo Felipe Flores, por darme apoyo, prestarme ayuda frente a diversas dificultades y por motivarme a dar mi mayor esfuerzo, a mis amigos por su apoyo incondicional y por alentarme a terminar mi magíster, en especial a Rosa Ramírez, Jessica Altamirano, Alejandra Rivera, Pablo Riquelme, Paola Sepúlveda, Nicole Muñoz, Liliana Cañipa, Camila Cortés, Eugenio Miranda y Juan Henriquez.

Índice

| | Páginas |
|--------------------------------------|---------|
| Resumen | 1-2 |
| Abstract | 3-4 |
| Introducción | 5-13 |
| Hipótesis | 14 |
| Objetivo General y Específicos | 14 |
| Resultados | 15-26 |
| Discusión | 27-31 |
| Conclusiones | 31 |
| Anexo | 32-69 |
| Bibliografía | 70-74 |

Resumen

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una enfermedad infecciosa frecuente que causa mortalidad a nivel mundial y nacional, siendo la séptima causa de muerte en Chile. Para evaluar la gravedad de un paciente con NAC se utilizan escalas pronósticas, las más conocidas son PSI y CURB-65. Se desconoce si su capacidad predictiva varía según la etiología de la NAC y ambas presentan errores en la clasificación de los pacientes, por lo que es necesario investigar si la inclusión de otras variables como factores inmunológicos mejora su valor predictivo. Por lo tanto, se planteó la siguiente hipótesis: la capacidad pronóstica de las escalas de gravedad PSI y CURB-65 de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en el adulto aumenta con la inclusión de ciertos parámetros inmunológicos y es independiente del agente infeccioso detectado (virus, bacteria o mixto). El objetivo general de este estudio es evaluar la capacidad pronóstica de las escalas de gravedad PSI y CURB-65, con y sin parámetros inmunológicos, en adultos con neumonía adquirida por la comunidad (NAC).

Para ello, se analizó una base de datos de 556 adultos con NAC en Santiago. Se caracterizó la población estudiada y se evaluó la capacidad predictora de las escalas PSI y CURB-65, en forma independiente, con y sin factores inmunológicos (recuento y porcentaje de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺, porcentaje de células NK activadas e inhibidas y porcentaje de Foxp3), respecto a 3 parámetros de gravedad (mortalidad, ingreso a UCI y oxigenoterapia) mediante las curvas Característica Operativa del Receptor (ROC). Además se evaluó la eficiencia de las escalas según NAC viral, bacterianas o mixtas mediante chi cuadrado y prueba exacta de Fisher. Los mejores predictores para gravedad son las escalas PSI (AUC=0.7) y CURB-65 (AUC=0.63). Entre los factores inmunológicos destaca el porcentaje de CD8⁺ (AUC=0.622) y el recuento de plaquetas (AUC=0,620) en la predicción de mortalidad y el porcentaje de Foxp3 (AUC=0.588) prediciendo ingreso a UCI y oxigenoterapia. El AUC obtenido al incorporar estos parámetros a la escala PSI y CURB-65 es menor a los de las escalas solas, excepto con Foxp3, con el cual se mantienen los AUC de ambas escalas para predecir ingreso a UCI.

Al comparar la eficiencia de ambas escalas pronósticas entre adultos con NAC y detección sólo de virus, sólo de bacterias y con ambos, tanto PSI como CURB-65 fueron eficaces para predecir fallecimiento en los enfermos leves con NAC bacteriana, a causa de que nadie fallece. Por otro lado la eficacia para predecir ingreso a UCI y oxigenoterapia en los 3 grupos ($p>0.05$) es similar en los pacientes leves. En los pacientes no graves PSI comete menos errores que CURB-65 al predecir UCI y oxigenoterapia en las NAC virales y mixtas.

Conclusiones: Los mejores predictores de gravedad de la NAC en adulto son las escalas pronóstico PSI y CURB-65, el porcentaje de $CD8^+$ y el recuento de plaquetas de manera independiente, y Foxp3 de forma independiente o incorporado a las escalas. Las escalas PSI y CURB-65 no mejoran su capacidad predictora en el adulto con NAC al incluir los parámetros inmunológicos estudiados.

PSI y CURB-65 no fallan al predecir fallecimiento en pacientes leves con NAC bacteriana.

PSI y CURB-65 fallan de manera similar al predecir el ingreso a UCI y el uso de oxigenoterapia en las NAC virales, bacterianas y mixtas leves.

PSI comete menos fallas que CURB-65 en las NAC virales y mixtas no graves.

Palabras Claves: PSI, CURB-65, gravedad, NAC

Abstract

Community-acquired pneumonia (CAP) is a frequent infectious disease that causes mortality worldwide. In Chile, CAP is the seventh cause of death. To evaluate the seriousness of a patient with CAP, prognosis scales are used. PSI and CURB-65 are the best known scales. It is unknown whether its predictive capacity changes according to the CAP aetiology and both scales present errors in the patients' classification. As a consequence of the mentioned before, it is necessary to investigate whether the inclusion of other variables as immunological factors improves the predictive value. Hence, this study proposes the following hypothesis: the prognosis capacity of the PSI and CURB-65 severity scales of community-acquired pneumonia (CAP) in adults increases with the certain immunological parameters inclusion and is independent of the infectious agent detected (virus, bacteria or mixed). The main purpose of this research is to evaluate the prognostic capacity of the PSI and CURB-65 gravity scales of community-acquired pneumonia (CAP); in both cases, with and without immunological parameters, in adults who have this disease.

A database of 556 adults with CAP in Santiago was analysed for this purpose. The studied population was typified and the predictive capacity of the PSI and CURB-65 scales was evaluated independently, with and without immunological factors (CD4+ and CD8+ T lymphocytes count and percentage, activated and inhibited NK cells and percentage of Foxp3 in lymphocytes); according to 3 gravity parameters (mortality, admission to the ICU and oxygen therapy) by the Receiver Operative Characteristics curves (ROC). Moreover, the scales efficiency was evaluated according to viral, bacterial or mixed CAP using chi-square and Fisher's exact test. The best severity predictors were the PSI (AUC = 0.7) and CURB-65 (AUC = 0.63) scales. Among the immunological factors, CD8+ percentage (AUC = 0.622) and the platelet count (AUC = 0.620) in the prediction of mortality and the percentage of Foxp3 (AUC = 0.588) prognosticate ICU admission and oxygen therapy stand out. The AUC obtained by incorporating these parameters into the PSI and CURB-65 scale is lower than those of the scales alone, except for Foxp3, which

the AUC of both scales are maintained to prognosticate admission to the ICU. On one hand, when comparing the efficiency of both prognostic scales between adults with CAP and detection of only viruses, only bacteria and both of them, PSI and CURB-65 were effective in predicting death in the mild patients with bacterial CAP, because no one of those patients dies. On the other hand, in the mild patients, the efficacy for predicting admission to the ICU and oxygen therapy in the 3 groups ($p>0.05$) is similar. In non-severe patients PSI makes fewer mistakes than CURB-65 in predicting ICU and oxygen therapy in viral and mixed CAPs.

Conclusions:

The best predictors of CAP severity in adults are the PSI and CURB-65 prognostic scales. The percentage of CD8+ and the platelet in an independent way and Foxp3 independently or incorporated into the scales.

PSI and CURB-65 scales do not improve their predictive capacity in adults with CAP by including the immunological parameters studied.

PSI and CURB-65 do not fail to predict death in mild patients with bacterial CAP.

PSI and CURB-65 fail in a similar way when predicting admission to the ICU and the use of oxygen therapy in viral, bacterial and mixed CAPs.

PSI makes fewer mistakes than CURB-65 in viral and mixed non-serious CAPs.

Key Words: PSI, CURB-65, Severity, CAP

Introducción

Definición de Neumonía adquirida en la comunidad (NAC):

La neumonía es una infección respiratoria aguda que afecta a los pulmones. Se transmite generalmente por contacto directo con personas infectadas. Los síntomas más comunes son escalofríos, fiebre, tos con o sin esputo, dificultad para respirar, taquicardia y dolor torácico¹⁻³. El concepto de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) agrupa a aquellas infecciones del parénquima pulmonar ocasionada por microorganismos adquiridos fuera del ambiente hospitalario, correspondiendo a un proceso incubado en el ambiente comunitario. Esta definición incluye a pacientes provenientes de casas de reposo o similares, con cuadro clínico compatible, cuando ésta se presenta dentro de las dos primeras semanas de la internación en ese lugar¹⁻³.

Epidemiología de la NAC.

La neumonía adquirida en la comunidad es, en una perspectiva global, la enfermedad infecciosa que más comúnmente causa la muerte². Su incidencia estimada es de 1.600 casos por 100.000 habitantes. Se estima que 20-40% de los pacientes con neumonía requieren hospitalización. La mortalidad de la neumonía fluctúa entre 5-10% y aumenta significativamente en el paciente hospitalizado, en el adulto mayor con comorbilidad múltiple y en el hospedero inmunocomprometido. En Chile, la neumonía es la séptima causa de muerte en la población, especialmente en el adulto mayor de 65 años,

con una incidencia de 1,5-1,7 casos por 1000 habitantes y una tasa de mortalidad de 18 casos por 100.000 habitantes⁴. En el año 2008, de un total de 1.608.540 egresos hospitalarios nacionales registrados, 299.456 corresponden a pacientes adultos mayores de 65 años, de los cuales 23.857 egresos son debidos a neumonía^{2,3}.

Etiología de la NAC.

El microorganismo único asociado con mayor frecuencia a NAC en adultos es *Streptococcus pneumoniae*, detectándose en alrededor de un tercio de los casos. Otros microorganismos que producen NAC se presentan con una incidencia variable, e incluyen *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y patógenos atípicos como *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y *Moraxella catarrhalis*.^{1,6} Cabe destacar que no todas las NAC son bacterianas, habiéndose detectado virus respiratorios en aproximadamente 5% a 29% (Tabla n°1 de anexo), tales como influenza, parainfluenza, virus respiratorio sincicial, adenovirus, rinovirus y metapneumovirus⁶⁻¹⁰. Ensayos de diagnóstico molecular de mayor sensibilidad, como las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), han aumentado la capacidad de detectar virus respiratorios en los últimos 10 años¹⁰. Como se observa en la tabla n°2 (Anexo), la proporción de casos con virus es muy baja o nula (años 1993, 2002) en los estudios que utilizaron detección de antígenos por inmunofluorescencia, con un significativo aumento al incorporar la PCR como técnica diagnóstica, subiendo hasta un 39,3% el 2013. Así, de acuerdo con estudios más recientes, los virus se detectan en el 29-55% de los casos de NAC entre adultos. Por esta razón, la infección simultánea de virus y bacterias en un mismo paciente aumentó desde un 5% el 2002 a un 16,9% el 2013^{5,6,10}. Este fenómeno ha ido adquiriendo mayor protagonismo en Chile y en el mundo^{6,10}.

Respuesta Inmunológica

La ruta más frecuente de ingreso de patógenos hacia los pulmones es por las vías respiratorias, donde debe superar las defensas del hospedero, que combinan barreras físicas

y mecanismos inmunes, incluyendo el arrastre al exterior de residuos y patógenos por los cilios presentes en los bronquios principales del pulmón y moléculas como mucinas y lectinas colágenas que unen y neutralizan los patógenos¹¹⁻¹³. Además, la microbiota normal de las vías respiratorias también protege compitiendo con patógenos por nutrientes y receptores celulares. Cuando bacterias patógenas y virus logran colonizar los pulmones en un inmunocompetente, evadiendo los mecanismos de defensa, causan una respuesta inflamatoria mediante la activación de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), como por ejemplo los receptores tipo Toll (TLR), en las células epiteliales de pulmón, iniciando una cascada de señalización que resulta en la secreción de citoquinas proinflamatorias¹¹⁻¹⁴, tales como la interleuquina 1 β (IL-1 β), interleuquina 6 (IL-6), interleuquina 8 (IL-8), factor de necrosis tumoral alpha (TNF- α) y la movilización de neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos T, B y asesinas naturales (natural killer, NK)^{13,15}.

En la respuesta antiviral del hospedero participan las células NK, los interferones tipo I y II (mediadores antivirales que pueden ser secretados por múltiples células y ayudan a limitar la replicación viral), la activación de linfocitos CD8⁺, del complemento y la producción de anticuerpos. Sin embargo, las infecciones respiratorias virales disminuyen la función fagocítica de los macrófagos así como la quimiotaxis de los monocitos al pulmón después de la infección y esto se ha propuesto como una posible causa de infección bacteriana secundaria, produciéndose una co-infección¹⁶⁻¹⁹.

Los macrófagos desempeñan un papel esencial porque controlan la inflamación y restauran la homeostasis del tejido después de la infección al producir moléculas de señalización como las citoquinas anti-inflamatorias (por ejemplo, interleucina 10 (IL-10) y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), y al activar células T reguladoras que mantienen la homeostasis y ayudan a la inactivación de linfocitos T, favoreciendo el inicio de la reparación del tejido pulmonar junto con los linfocitos T $\gamma\delta$ ^{12-15,17}.

La respuesta inmune es, en general, beneficiosa para el hospedero, pero si la liberación de mediadores inflamatorios es excesiva puede causar daño tisular. De hecho, la inflamación excesiva en el pulmón obstruye el intercambio de gases, lo que contribuye a la morbilidad y

la mortalidad en la NAC¹²⁻¹⁴.

Diagnóstico de NAC.

El diagnóstico clínico de NAC se confirma con una radiografía de tórax, que permite establecer la localización y extensión del proceso y descartar otras patologías respiratorias^{2,3,6,20}. Sin embargo, este examen no permite establecer el agente etiológico de la infección pulmonar porque los síntomas y signos clínicos se superponen entre los distintos agentes causales (bacterias clásicas, atípicas y virus respiratorios)^{1,6,18}. Por esto, también deben realizarse exámenes microbiológicos para identificar el agente causal de la neumonía y su patrón de sensibilidad a los antibióticos, permitiendo prescribir el tratamiento más apropiado^{2,5,6,20,21}, los costos, el riesgo de reacciones adversas y la resistencia antibiótica. No todos los pacientes con neumonía comunitaria requieren estudios microbiológicos extensos, puesto que los de bajo riesgo manejados en el ámbito ambulatorio, evolucionarán favorablemente con el tratamiento antimicrobiano empírico^{6,21}. Por esta razón, estos análisis deben estar guiados por la gravedad de la neumonía, los factores de riesgo epidemiológico y la respuesta al tratamiento empírico¹³. Para los casos más graves con NAC, que requieren hospitalización, se recomienda obtener muestras de expectoración para tinción de Gram y cultivo, muestras de suero para medición de títulos de anticuerpos de ciertos patógenos, hemocultivos y muestra de orina para buscar el agente causal y orientar el tratamiento antimicrobiano específico^{2,5,13,15}.

Para la identificación de virus respiratorios en adultos no es útil la detección de antígenos mediante técnicas de inmunofluorescencia por su baja sensibilidad, por lo que la primera opción será aplicar métodos de biología molecular, especialmente en los pacientes con riesgo elevado que deben ser hospitalizados. Adicionalmente, se recomienda investigar patógenos atípicos (*M pneumoniae*, *C pneumoniae*) con técnicas de biología molecular, y *Legionella pneumophila*, con detección de antígeno urinario, en todos los pacientes que no responden al tratamiento empírico con agentes β -lactámicos, en los pacientes con NAC grave admitidos en la Unidad de cuidados intensivos (UCI) y en casos seleccionados con factores de riesgo epidemiológico específico^{4,6,10,17,22,23}.

Escalas pronósticas de gravedad de la NAC.

Una vez establecido el diagnóstico clínico- radiográfico de neumonía, el principal objetivo médico será evaluar la gravedad del enfermo, para decidir si se puede tratar en forma ambulatoria o si requiere hospitalización y en este caso, el lugar más apropiado (sala común o UCI) , con el fin de realizar el manejo más adecuado y disminuir la mortalidad asociada. Así mismo, evaluar la gravedad del paciente permite predecir la evolución de la enfermedad^{3,6}. Respondiendo a esta necesidad, en los últimos años se han aplicado diversas escalas que clasifican a los pacientes de acuerdo a la gravedad clínica en categorías que están asociadas a un determinado riesgo de muerte, por lo que constituyen escalas pronósticas^{3,4,14}. Las más ampliamente conocidas a nivel internacional corresponden al índice de gravedad de la neumonía (PSI) y CURB-65. El Índice de gravedad de la neumonía (PSI) fue desarrollado en Estados Unidos en 1997 por Fine y colaboradores^{4,20-24}, con el propósito de identificar a los pacientes con bajo riesgo de muerte por la NAC. Considera 20 variables incluyendo la edad del paciente, el sexo, la presencia o ausencia de condiciones mórbidas, anormalidades de signos vitales y varios parámetros de laboratorio y radiográficos, como se observa en la Tabla 3 (Anexo)^{6,25}. Los pacientes se estratifican en 5 grupos de riesgo. Los enfermos clasificados en clase I-II, con un puntaje de 70 o menos, tienen un riesgo de muerte menor al 1% (bajo) y se indica tratamiento ambulatorio; en clase III con una puntuación de PSI de 71-90, tienen un riesgo de mortalidad del 2,8% (intermedio) y puede ser hospitalizado. Finalmente, los de clase IV-V corresponden a alto riesgo de muerte a 30 días, siendo 8.2% -9.3% en los pacientes con puntajes de 91-130 (clase IV), y del 27.0% -31.1% en los pacientes con un puntaje mayor a 130 (clase V)^{4,6,25}.

CURB-65 es otra escala pronóstico de gravedad basada en cinco variables clínicas y de laboratorio: **C**: Compromiso de conciencia, **U**: Urea > 20mg/dl, **R**: Frecuencia Respiratoria > 30/min, **B**: Presión Arterial (BP) sistólica < 90mm de Hg o diastólica ≤ 60 mm de Hg, **65**: edad ≥ 65 años³. Fue desarrollada en el año 2002 en la Universidad de Nottingham por el Dr. WS Lim y colaboradores, y estratifica a los pacientes con NAC en tres categorías de riesgo, que ayudan al clínico a decidir el lugar de manejo del paciente

(ambulatorio u hospitalizado) como lo indica la tabla 4 (Anexo)^{3-6,24-26}.

Pese a la existencia de estos índices predictivos, su aplicabilidad clínica es limitada porque requieren de múltiples exámenes de laboratorio, los cuales no siempre están disponibles en el medio ambulatorio y en algunos Servicios de Urgencia nacionales¹⁷. Además, ambos índices fueron desarrollados y validados en poblaciones extranjeras, que no necesariamente representan las características clínico-epidemiológicas de la población chilena^{3,17}. Por otro lado, Capelastegui y cols 2006 señala que para determinar el índice Fine es aconsejable utilizar un programa específico para su aplicación de rutina en los departamentos de emergencia de los hospitales, lo que es más difícil aún de implementar en atención primaria, dado que las determinaciones analíticas necesarias para su cálculo no siempre están disponibles²⁶⁻²⁸. Por otra parte, Prina y cols, 2015 indica que la edad y las comorbilidades son altamente ponderadas en el PSI y por estas razones, puede subestimar la gravedad de la neumonía en pacientes jóvenes y en aquellos sin enfermedades previas, en comparación con CURB-65 que es práctico para los cálculos, porque no considera las comorbilidades¹³. Otro estudio, realizado por Madhu y cols. 2017, indica que PSI y CURB-65 son complementarios entre sí para predecir la mortalidad y la admisión en la UCI y que PSI fue más sensible tanto en la predicción de la admisión en la UCI como en la muerte, mientras que CURB-65 fue más específica en la predicción²⁹.

La aplicación de escalas pronósticas ha sistematizado la decisión de ingreso en el hospital y, por lo tanto, un tratamiento empírico basado en el ingreso hospitalario. Sin embargo, entre un 10-15% de los pacientes hospitalizados y hasta un 21% de los pacientes ambulatorios pueden desarrollar una NAC que no responde al tratamiento^{4,6,14}. La respuesta inadecuada depende del microorganismo causal, las características del hospedero y de los factores relacionados con la gravedad inicial que se incluyen en las escalas pronóstico, pero estas no se desarrollaron para predecir las complicaciones asociadas a la NAC, por lo tanto, se necesita desarrollar una predicción más eficaz, no solo de la mortalidad^{10,29,30}. Al respecto, no se ha visto relación entre la etiología, el tratamiento y las curvas pronóstico.

Los pocos estudios disponibles no han mostrado relación entre las escalas pronósticas de gravedad y la etiología de la NAC^{29,30}.

Por otro lado, no se ha determinado relación entre la etiología y la gravedad clínica, como en el estudio de Luchsinger y cols 2013¹⁰, donde el puntaje de gravedad de PSI aplicado al ingreso no mostró diferencias entre los grupos con virus, bacterias o ambos tipos de agentes¹⁰. Sin embargo, otra investigación señala que la coinfección viral-bacteriana podría estar asociada con mayor riesgo, mayor duración de la estancia hospitalaria y mayor mortalidad, como las causadas por *S. pneumoniae*-influenza y *S. pneumoniae*-rinovirus, las que se correlacionaron con una enfermedad más grave en pacientes hospitalizados^{30,31}. Así, la gravedad de las co-infecciones es un tema en el que existen discrepancias. Es posible que la relación entre la gravedad de la enfermedad, la co-infección y la carga viral esté afectada por factores del ambiente, genéticos e, incluso, por el tipo de coinfección, según las distintas asociaciones virales que pueden producirse^{5,30} por lo que la gravedad de la NAC podría estar relacionada con la respuesta inmune generada por el hospedero, más que con los agentes etiológicos. Puesto que las deficiencias en el sistema inmune del hospedero implican un riesgo significativo de infecciones más graves y recurrentes de NAC, una mayor comprensión de las diferencias en las respuestas inmunes de los pacientes con NAC podría ayudar a mejorar la evaluación de la gravedad y la predicción del pronóstico en esta enfermedad^{10,31-33}.

Pese a lo anterior, las escalas en uso no consideran factores inmunológicos para predecir la mortalidad y hasta la fecha, las posibles aplicaciones clínicas del perfil inmunológico no se han estudiado extensamente. Solo se ha evaluado el recuento de leucocitos para diagnóstico de la NAC, considerando una leucocitosis $\geq 12.000/\text{mm}^3$ con neutrofilia $\geq 6.000/\text{mm}^3$ como indicadora de gravedad en la NAC y la proteína C reactiva (PCR) como bioindicador de inflamación, debido a la elevación de su concentración sérica^{6,3,4}. No obstante, muchas enfermedades se caracterizan por una elevación de la PCR en suero, por lo que es un parámetro altamente inespecífico. También se ha empleado la procalcitonina (PCT) como marcador de infecciones bacterianas, dado que aumenta en el suero en ellas y no en infecciones virales. Tanto la PCT como la PCR, han mostrado ser de utilidad para indicar tratamiento con antibióticos.

Es así como se recomienda un antibiótico cuando las concentraciones de PTC son superiores a 0.25 µg/l, mientras que se desaconseja cuando las concentraciones son inferiores a 0.10 µg/l. Para PCR, no se indica antibióticos si es inferior a 20 mg/l en pacientes sin un diagnóstico clínico convincente de neumonía adquirida en la comunidad¹³.

Entre otros marcadores inmunológicos, Siljan W y cols, 2018 estudiaron citoquinas inflamatorias como biomarcadores clínicos de la etiología y la gravedad de la NAC, observando aumentos significativos de IL-6, IL-8 y MIP-1b asociadas a la gravedad de la enfermedad o con un resultado adverso a corto plazo, por lo que sugieren su uso como posibles biomarcadores de gravedad en la NAC^{16,19,23-25}.

En trabajos previos realizados por Luchsinger y cols, se analizaron subpoblaciones linfocitarias en muestras de sangre de pacientes con NAC grave, no grave y asintomáticos por citometría de flujo (comunicado personal). Se cuantificó la población de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺, NK, neutrófilos y FoxP3, detectando en adultos con NAC, una disminución significativa en los recuentos de linfocitos totales (p=0,002) y de linfocitos CD8⁺ (p=0,05) y en las proporciones de células NK activadas (p=0,001), de células NK inhibidas (p=0,0001) y de linfocitos Foxp3 (p < 0,0001) respecto a adultos sin enfermedad respiratoria, como se observa en la Tabla N°5. Además se observó que los pacientes con NAC grave tenían significativamente menores recuentos de linfocitos CD3 totales (p=0,0001), CD8⁺ (p=0,09), células NK activadas (p=0,00015), células NK inhibidas (p=0,0001) y del porcentaje de células CD4⁺ /FoxP3⁻ (p=0,0002) respecto a los casos leves (Tabla N° 6). Estos resultados muestran que, al contrario de lo esperado, los linfocitos T disminuyen en pacientes graves con NAC (figura N° 1) de una manera similar a personas inmunocomprometidas, lo que puede explicar las dificultades en resolver la infección pudiendo, incluso, determinar la muerte del paciente.

Respecto a las células NK, los recuentos fueron significativamente menores en los pacientes graves y no graves respecto a los asintomáticos, siendo esta célula inmune innata esencial para controlar las NAC virales, por cuanto secretan interferón gama, entre otras acciones. Asimismo, en los adultos con NAC leve, el recuento de Foxp3 fue significativamente superior al de los casos graves (3,37% vs 1,9%) siendo un marcador de

los linfocitos reguladores que ayudan en la homeostasis del órgano afectado por una infección, por ende, regulan la inflamación y la regeneración del tejido en conjunto con los linfocitos Tgd^{14,17}.

El perfil linfocitario en NAC viral, con y sin derrame pleural, fue evaluado por Shen y cols (2017) encontrando, a pesar del número limitado de casos (n=27), recuentos significativamente menores de leucocitos y linfocitos T (CD4⁺, CD8⁺ o CD20⁺) en enfermos con derrame pleural en comparación con los pacientes con neumonía sin derrame pleural, por lo que proponen evaluar los cambios dinámicos en los perfiles de las células inmunes a lo largo de la infección³². Otro estudio realizado propone a la senescencia en el sistema inmune en adultos mayores como causa de la baja respuesta inmune frente a una NAC, lo que provoca la alteración en el reclutamiento de neutrófilos, causando un retraso en la eliminación del patógeno, contribuyendo a la inflamación prolongada y al daño del tejido pulmonar, ocasionando un cuadro de NAC mas grave^{13,14,16}. Estos nuevos datos no se han dimensionado en las escalas predictivas de gravedad PSI y CURB-65.

Las evidencias anteriores sugieren que el análisis de la respuesta inmune de un paciente podría ayudar a mejorar la evaluación de la gravedad y la predicción del pronóstico de la NAC, porque la evolución de la NAC se asociaría más con el sistema inmune del hospedero que con la etiología, por lo cual es interesante estudiar la respuesta inmunológica de adultos frente a la NAC y abordar desde este punto de vista la enfermedad, incluyéndola en las escalas pronósticas de gravedad PSI y CURB- 65 para ampliar el enfoque en el tratamiento de la NAC, al menos, en pacientes graves.

Por lo antes mencionado, en este trabajo se propuso estudiar la capacidad pronóstica de las escalas PSI y CURB-65 incorporando factores inmunológicos, como los recuentos linfocitarios, de neutrófilos, células NK y linfocitos T regulador (Treg), en adultos con NAC con detección de agentes bacterianos y/o virales.

Hipótesis

La capacidad pronóstica de las escalas de gravedad PSI y CURB-65 de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en el adulto aumenta con la inclusión de ciertos parámetros inmunológicos y es independiente del agente infeccioso detectado (virus, bacteria o mixto).

Objetivos

Objetivo General: Evaluar la capacidad pronóstica de las escalas de gravedad PSI y CURB-65, con y sin parámetros inmunológicos, en adultos con neumonía adquirida por la comunidad (NAC).

Objetivos específicos:

- ✓ Evaluar la eficiencia de las escalas pronósticas de gravedad PSI y CURB-65, con y sin parámetros inmunológicos, en adultos con NAC con virus y/o bacterias.

- ✓ Comparar la eficiencia pronóstica de las escalas de gravedad PSI y CURB-65 en adultos con NAC con detección de virus, bacterias o ambos.

Resultados

Pacientes

Se dispuso de una base de datos de 556 adultos con NAC, 26 de los cuales (4,7%) eran ambulatorios y 530 hospitalizados enrolados en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile (n= 298; 53,6%); en el hospital Dr. Lucio Córdova (n=215; 38,7%); en el Complejo Hospitalario San José (n=11; 2,0%); en la Clínica Santa María (n=6;1,1%). La distribución de los casos por años es: 115 (20,7%) pacientes enrolados el año 2005; 128 (22,9%) el 2006; 113 (20,3%) el 2007; 35 (6,3%) el 2012; 77 (13,8%) el 2013 y 88 (15,9%) el 2014. La NAC se definió por la presencia de síntomas respiratorios agudos de menos de una semana de evolución y una radiografía de tórax que muestra nuevos infiltrados pulmonares (de acuerdo a Guías del MINSAL). Los criterios de exclusión incluyeron condiciones de inmunocompromiso como infección por VIH, tratamiento activo para el cáncer, trasplante de órganos, terapia inmunosupresora y hospitalizaciones dentro de los 30 días anteriores al enrolamiento. Estos datos corresponden a el proyecto FONDECYT 1050734 (entre los años 2005-2007) y el proyecto FONDECYT 1121025 (entre los años 2012-2014).

El rango de edad de los pacientes es de 18 a 94 años, con una mediana de 64 años. El 46,22% (n=257) es de sexo femenino y el 53,78% (n=299) de sexo masculino. El 9,89% (n=55) de los enfermos refería alcoholismo y 188 (33,81%) tabaquismo. Entre los 351 pacientes que presentaron comorbilidades (63,13%), las más frecuentes fueron la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (n= 127; 36,2%), la hipertensión arterial (n=106; 30,2%), diabetes mellitus (n=97; 27,6%) e insuficiencia cardíaca (n=93; 26,5%)(Tabla N° 7). Se detectó agente etiológico mediante Inmunofluorescencia indirecta (IFI), por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real con transcripción inversa (RT-PCR) para el caso de virus y se utilizó tinción de Gram, pruebas inmunocromatográficas y PCR. En los registros se incluyeron los resultados del estudio microbiológico realizado en los centros hospitalarios como hemocultivos, cultivo de esputo y tinción de Gram.

Se detectó agente en 370 (66,6%) pacientes: en 158 (42,7%) adultos se detectó sólo virus, en 110 (29,7%) sólo bacterias y en 102 (27,6%) ambos tipos de agentes (infección mixta). Entre los casos con agente detectado, los virus detectados con mayor frecuencia fueron rinovirus (n= 98; 26,5%), virus respiratorio sincicial e influenza (n= 53; 14,3%, cada uno).

Las bacterias detectadas con mayor frecuencia fueron: *Streptococcus pneumoniae* (n=134; 36,2%), *Mycoplasma pneumoniae* (n=39; 10,5%) y *Chlamydia pneumoniae* (n=31; 8,4%).

Se administró oxígeno en 201 de 541 (37,15%) pacientes con el dato consignado (Tabla N°7).

En la Tabla N°8 se observa la presión parcial de dióxido de carbono (pCO₂), la saturación de oxígeno y la relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (PaFi) en los pacientes en quienes se dispuso del dato correspondiente).

De 554 casos en quienes se dispuso de la información, 95 ingresaron a UCI (17,15%) y fallecieron 91 de 521 (17,47%) enfermos con registro de la evolución (Tabla N°7).

En la Tabla N° 9 se observan la mediana y los rangos de los parámetros inmunológicos que se incluyeron en el análisis en la población de adultos con NAC enrolados disponiéndose del recuento de plaquetas mediante hemograma en 493 (88,7%) pacientes y detectándose por citometría de flujo, del porcentaje de CD4⁺ y CD8⁺ en 116 (20,9%) casos, del porcentaje de células NK en 119 (21,4%) y del porcentaje de FoxP3 en 115 (20,7%) pacientes.

Entre los 516 adultos con NAC con la información, el número de fallecidos en cada categoría definida por el índice de Fine (PSI) fue: sólo 2 de 122 (1,64%) casos en la categoría I (leve); 9 de 95 pacientes (9,47%) de la categoría II (leve); 25 de los 107 pacientes (23,36%) en la categoría III (moderada); 32 de 132 pacientes (24,24%) de la categoría IV (graves) y 32 de los 60 adultos de la categoría V grave (24,24%), con una diferencia significativa entre las cinco categorías (p=0,000), debido a que el porcentaje de pacientes leves que fallecen es menor al porcentaje de pacientes con NAC categorizados como graves(5,1% vs 33,3%) (figura 2).

Otro parámetro de gravedad evaluado fue el ingreso a UCI, lo que ocurrió en 5 de los 122 pacientes clasificados en el grupo I (4,10%); en 5 de los 99 pertenecientes a la categoría II (5,05%); en 17 de los 111 adultos en la categoría III (15,32%); en 28 de los 142 pacientes de la categoría IV (19,72%) y en 39 de los 62 casos de la categoría V (62,90%), con una significativamente menor proporción de pacientes ingresados a UCI en la categoría leve respecto a los grave (4,5% vs 32,8%) (p=0,000). En 20 pacientes no se obtuvo el dato (Figura 3).

La oxigenoterapia, otro parámetro de gravedad evaluado, fue administrada a 18 de los 122 adultos clasificados por PSI en la categoría I (14,75%); a 27 de los 99 incluidos en la categoría II (27,27%); a 40 de los 111 pacientes de la categoría III (36,04%); a 64 de los 142 enfermos de la categoría IV (45,07%) y a 49 de los 62 adultos de la categoría V (79,03%).

Al comparar entre las cinco categorías, el porcentaje de pacientes leves que recibió oxigenoterapia es significativamente menor al de pacientes graves (20,4% vs 55,4%); $p=0,000$). En 20 pacientes no se obtuvo el dato (Figura 4).

El mismo análisis se realizó con la escala CURB-65, falleciendo 36 de los 281 adultos con NAC clasificados en categoría 1 (12,81%), 30 de los 102 pacientes de la categoría 2 (29,41%) y 24 de los 68 de la categoría 3 (26,09%). En 81 pacientes no se consignó el dato. Al comparar entre las 3 categorías se observa que el porcentaje de fallecidos en pacientes con NAC categorizados como leves es significativamente menor al de los paciente clasificados como graves(12,8% vs 26,1%) ($p=0,000$) (Figura 5)

Respecto al ingreso a UCI, 19 de los 293 pacientes clasificados en categoría 1 según la escala CURB-65 (6,48%) fueron hospitalizados en esta unidad, 32 de los 104 adultos en la categoría 2 (30,77%) y finalmente, 42 de los 96 de la categoría 3 (43,75%). En 63 pacientes no se consignó el dato. El porcentaje de pacientes con NAC que ingresa a UCI es menor entre los categorizados como leves que entre los clasificados como graves(6,5% vs 43,8%) ($p=0,000$). (Figura 6).

La oxigenoterapia fue indicada en 79 de los 293 adultos con NAC clasificados en la categoría 1 del CURB-65 (26,96%), en 62 de los 104 pacientes de la categoría 2 (59,62%) y en 54 de los 96 de la categoría 3 (56,25%). En 63 pacientes no se obtuvo el dato. La proporción de pacientes leves que requirió oxigenoterapia fue significativamente menor a la de pacientes categorizados como grave(26,96% vs 56,25%) ($p=0,000$) (Figura 7).

Evaluación de la eficiencia de las escalas pronósticas de gravedad PSI y CURB-65 con y sin parámetros inmunológicos en adultos con NAC con virus y/o bacterias.

Para evaluar el primer objetivo, se realizaron curvas Característica Operativa del Receptor (ROC) y se obtuvo el área bajo la curva (AUC), el error estándar y el intervalo de confianza al

95% para cada factor inmunológico analizado (recuento y porcentaje de linfocitos TCD4⁺ y CD8⁺, porcentaje de NK activadas y porcentaje de Foxp3), y para las escalas pronóstico PSI y CURB-65, frente a parámetros de gravedad para la NAC (mortalidad, ingreso a UCI y uso de oxigenoterapia) mediante los programas estadísticos STATA 13.0 y Rstudio.

De los datos obtenidos, el mejor parámetro para predecir mortalidad fue PSI con AUC=0,6923, seguido por el porcentaje de CD8⁺ con AUC=0,6241, recuento de plaquetas con un AUC=0,620, CURB-65 con AUC=0,6046, y finalmente las células NK activadas con AUC=0,542. Los otros parámetros inmunológicos evaluados (recuento y porcentaje de CD4⁺, recuento de CD8⁺, porcentaje de células NK inhibidas y porcentaje de Foxp3-) obtuvieron un AUC ≤ 0,5, por lo tanto, no son buenos predictores (Tabla 10, figura 8).

Con los mejores predictores obtenidos para mortalidad por las curvas ROC múltiples, se realizaron nuevas curvas ROC de manera independiente, mostrando que la escala PSI fue uno de los mejores en predecir mortalidad al obtener un AUC= 0,714, con una sensibilidad de 48,2% y una especificidad de 87,6% (Figura 9). La AUC de CURB-65 fue 0,61, con sensibilidad de 63,6% y especificidad de 60% (Figura 10). El siguiente predictor fue el porcentaje de CD8⁺ con un AUC= 0,62, el mejor punto de corte obtenido de 28,2% con sensibilidad de 63% y especificidad de 65%, como indica la Figura 11. Le sigue el recuento de plaquetas con un AUC= 0,62, un punto de corte de 265.500 x ul, sensibilidad de 66% y especificidad de 59,6% (Figura 12). Finalmente las NK activadas obtienen un AUC= 0,54, un punto de corte igual a 2,25%, una sensibilidad de 35% y especificidad de 81% (Figura 13).

Para predecir el ingreso de pacientes a UCI, el mejor predictor fue PSI con AUC= 0,747, seguido por CURB-65 con AUC=0,643; posteriormente se encuentra Foxp3⁺ con valor de corte en 0,1%, AUC=0,5605 y finalmente el porcentaje de CD4⁺ con valor de corte 38,15%, con AUC= 0,5112. Los otros parámetros inmunológicos no fueron considerados al obtener un AUC < 0,5, (Tabla 11, Figura 14). También se realizaron curvas ROC de manera independiente para los mejores predictores de ingreso a UCI, siendo la escala PSI el mejor predictor con un AUC=0,713 con sensibilidad de 73,1% y especificidad de 57,1% (Figura 15); sigue CURB-65 con AUC=0,654, una sensibilidad de 71,8% y especificidad de 59,5% (Figura 16), el porcentaje de FoxP3 con AUC=0,588, un punto de corte de 0,05, sensibilidad de 39% y especificidad de 78% (Figura 17) y finalmente el porcentaje de CD4⁺ con un

AUC= 0,52, sensibilidad de 65% y especificidad de 56% (Figura 18).

Para oxigenoterapia, los mejores predictores fueron la escala PSI, con AUC=0,713, sensibilidad de 73,1% y especificidad de 57,1%; CURB-65 con AUC=0,654, sensibilidad de 71,8% y especificidad de 59,5% (Tabla 12, Figuras 19 a 21); Foxp3 con AUC=0,576, sensibilidad de 42,4% y especificidad de 69,4% (Figura 22) y el porcentaje de CD8⁺ con un AUC=0,514, sensibilidad de 60,6% y especificidad de 48% (Figura 23).

Finalmente se realizaron nuevas curvas ROC respecto a cada parámetro de gravedad incorporando los mejores predictores inmunológicos a las escalas pronóstico CURB-65 y PSI , para comparar los AUC obtenidos y de esta manera analizar si mejora el valor predictivo con y sin parámetros inmunológicos.

Para el caso de mortalidad, uno de los mejores predictores fue el recuento de plaquetas, y al ser incorporado en la escala pronóstica PSI se obtiene un AUC= 0,670, una sensibilidad de 41,4% y una especificidad de 87,8%, valores inferiores a los obtenidos con la escala PSI sin este parámetro (AUC=0,703, sensibilidad de 51,3% y especificidad de 86,4%) (Figura 24). Lo mismo ocurrió con CURB-65, obteniéndose un AUC= 0,584 al incorporar el recuento de plaquetas, una sensibilidad de 45,2% y una especificidad de 75,9%, valores menores al obtenidos con CURB-65 sólo (AUC= 0,63, sensibilidad de 74,2% y especificidad de 51,6%) (Figura 25).

El otro predictor para mortalidad fue el porcentaje de CD8⁺, que al incorporarlo a PSI obtiene un AUC=0,677, una sensibilidad de 44,3% y especificidad de 91,7%, mientras que PSI sin el parámetro inmunológico tiene un AUC= 0,703, sensibilidad de 51,3% y especificidad de 86,4% (Figura 26). El AUC, la sensibilidad y especificidad de CURB-65 incluyendo el % de CD8⁺ fueron 0,596, 56,3% y 62,2% y, sin este parámetro, fueron 0,63, 74,2% y 51,6%, respectivamente (Figura 27).

Respecto al ingreso a UCI, el porcentaje de CD4⁺ fue el mejor predictor y al incorporarlo a PSI se obtienen valores menores que los obtenidos con PSI sólo: AUC=0,585 vs 0,772, sensibilidad de 61,12% vs 62,3% y especificidad de 55,6% vs 78,6% (Figura 28). Para CURB-65, al incorporar el porcentaje de CD4⁺, obtuvo un AUC= 0,585, sensibilidad de 61,2% y especificidad de 55,6%, valores menores a los de la escala sola (AUC=0,713, sensibilidad 69,9% y especificidad= 71,14%) (Figura 29).

El otro predictor para UCI es Foxp3, y al incorporarlo a PSI obtiene un AUC= 0,703, una especificidad de 52,9% y sensibilidad de 77,8%, valores similares a los obtenidos sin el factor inmunológico: AUC=0,772, sensibilidad=62,3%, especificidad=78,6% (Figura 30). El AUC, la sensibilidad y especificidad de CURB-65, incluyendo el porcentaje de Foxp3, fueron 0,556; 56,7% y 55,6%, mientras que al evaluar CURB-65 sin Foxp3, el AUC fue 0,713, sensibilidad de 69,9% y especificidad de 71,14% (Figura 31)

Para oxigenoterapia el mejor predictor fue Foxp3, y su inclusión a PSI determinó los mismos valores de AUC, sensibilidad y especificidad que los obtenidos con la escala sola: AUC=0,685; sensibilidad de 70% y especificidad de 57,1% (Figura 32), lo que se repitió al analizar CURB-65 con y sin este factor: AUC= 0,663, sensibilidad de 80% y especificidad de 52,5% (Figura 33).

Con los resultados mencionados se propone un modelo estadístico para predecir mortalidad. El primer modelo integra el puntaje de ambas escalas mediante regresión logística, más el recuento de plaquetas, el porcentaje de CD8⁺ y el porcentaje de Foxp3, integra el puntaje PSI junto con el recuento de plaquetas, donde ambas variables tienen un valor de Z mayor a 0, por ende, un p significativo ($p > 0,0001$), lo que indica que tanto PSI como el recuento de plaquetas son importantes para la variable mortalidad (Tabla 13).

Comparación de la eficiencia pronóstica de PSI y CURB-65 en adultos con NAC con detección de virus, bacterias o ambos.

Entre los 370 pacientes en los cuales se detectó algún agente infeccioso, en 158 se detectó sólo virus (42,7%), en 110 (29,7%) sólo bacterias y en 102 (27,6%) ambos tipos de agentes.

Las detecciones por agente en los 370 adultos con NAC con agente detectado se describe a continuación: entre las virales se detectó rinovirus en 98 casos (26,5%), seguido del virus respiratorio sincicial e influenza, ambos con 53 casos positivos (14,3%), metaneumovirus con 43 (11,6%), coronavirus 23 (6,2%), picornavirus 21(5,7%), adenovirus 10 (2,7%), parainfluenza 8 (2,2%) y finalmente bocavirus humano 2 (0,5%). Entre las bacterias, se detectó *Streptococcus pneumoniae* en 134 (36,2%), *Mycoplasma pneumoniae* en 39 (10,5%), *Chlamydia pneumoniae* en 31 (8,4%), *Legionella pneumophila* en 16 (4,3%),

Staphylococcus aureus en 10 (2,7%), *Moraxella catarrhalis* en 6 (1,6%), otras bacterias en coagulasa negativo, *Pneumocystis jirovecii* (1,9%) , *Haemophilus influenzae* y Bacilos Gram negativos en 5 de los 370 casos con NAC (1,3%).

Se analizó la eficiencia pronóstica de cada escala respecto a tres parámetros de gravedad (mortalidad, ingreso a UCI y oxigenoterapia) en los casos con virus, con bacterias o ambos tipos de agentes detectados se calculó la diferencia entre los grupos mediante Chi-cuadrado y test exacto de Fisher con un valor de $p < 0.05$ considerado significativo.

De acuerdo al índice de fine (PSI) y mortalidad, entre los 158 pacientes con NAC viral, no hubo fallecidos entre los 29 adultos clasificados en la categoría I, mientras que murieron 4 de 41 pacientes clasificados en la categoría II (9,8%); 8 de los 27 pacientes clasificados en la categoría III (29,6%); 10 de los 39 pacientes en la categoría IV (25,6%) y 3 de los 17 pacientes en la categoría V(17,6%). En 5 pacientes no se consignó el dato (Figura 34).

Entre los 110 pacientes con NAC bacteriana, no hubo fallecidos en los 31 clasificados en la categoría I, en los 17 de la categoría II ni en los 15 del grupo III (0%), mientras que murieron 5 de los 26 de la categoría IV (19,2%) y 6 de los 15 de la categoría V (40%). En 6 pacientes no se consignó el dato (Figura 35).

Entre los 102 adultos con NAC mixtas, fallecieron 2 de los 20 pacientes categorizados en I (10%); 1 de los 11 de la categoría II (9,2%); 4 de los 24 de la categoría III (16,7%); 7 de los 30 de la categoría IV (23,3%) y 6 de los 13 de la categoría V (46,2%). En 4 pacientes no se consignó el dato (Figura 36).

Si se comparan las proporciones de fallecidos entre los no graves (categorías I,II y III según PSI) , se observa que ninguno falleció de los 63 pacientes con NAC bacteriana, mientras que fallecieron 7 de los 55 casos con NAC mixtas (12,7%) y 12 de 97 pacientes con NAC viral (12,4%), por lo tanto la predicción de mortalidad por PSI es significativamente más certera en las NAC bacterianas respecto a las NAC virales con $p=0,01$ y es significativa al comprar las NAC bacterianas con las NAC mixtas ($p=0,03$).

Analizando los casos leves, es decir, los clasificados en las categorías I y II de PSI, tampoco hubo fallecidos en las NAC bacterianas, mientras que fallecieron 3 , mientras que fallecieron 3 en las NAC mixtas (9,7%) y 4 en las NAC virales (5,7%), por lo tanto PSI

falla menos en las NAC bacterianas que en las NAC virales y mixtas, sin embargo su diferencia no es significativa. ($p>0,05$).

Respecto al ingreso a UCI, entre los pacientes con NAC viral, 1 de los 29 clasificados en el grupo I ingresa a UCI (3,4%), 2 de los 41 del grupo II (4,9%); 2 de los 27 pacientes de la categoría III (7,4%), 7 de los 39 en la categoría IV (17,9%) y 9 de los 17 casos de la categoría V (52,9%). En 5 pacientes no se consignó el dato (Figura 37).

De los pacientes con NAC bacteriana, no ingresaron a UCI los 31 pacientes clasificados en la categoría I ni los 17 pacientes en el grupo II, mientras que fue necesario en 3 de los 15 pacientes en la categoría III (20%), en 6 de los 26 pacientes en la categoría IV (23,1%) y en 13 de los 15 adultos del grupo V (86,7%). En 6 pacientes no se consignó el dato. (Figura 38).

Finalmente, entre los casos con NAC mixta, 1 de los 20 pacientes clasificados en I ingresaron a UCI (5%); 1 de los 11 pacientes en la categoría II (9,1%), 6 de los 24 pacientes clasificados en la categoría III (25%); 7 de los 30 categorizados en IV (23,3%) y 8 de los 13 pacientes que fueron clasificados en V (61,5%). En 4 pacientes no se consignó el dato. (Figura 39).

Al comparar PSI y el ingreso a UCI en las NAC virales, bacterianas y mixtas se observa que 3 de 63 pacientes con NAC bacteriana categorizados como no graves (I,II y III) (4,8%) ingresan a UCI; 5 de 97 pacientes con NAC viral clasificados como no graves (5,2%) e ingresan a UCI y 8 de 55 pacientes con NAC mixta categorizadas como no graves (14,5%). Por lo tanto PSI falla menos en las NAC bacterianas y NAC virales que en las NAC mixtas, sin embargo no hay diferencias significativas con $p>0,05$. Por otro lado si se consideran

los casos clasificados como leves (categorías I y II), en las NAC bacterianas no ingresa a UCI ningún paciente, mientras que en las NAC virales 3 pacientes ingresan a UCI (4,3%); 2 pacientes con NAC mixtas (6,5%) de los ingresan a UCI, por lo tanto PSI no falla al clasificar los pacientes leves con NAC bacterianas en comparación con las NAC virales y mixtas respecto el ingreso a UCI, debido a que ningún paciente categorizado como leve en PSI ingresa a UCI, sin embargo las diferencias entre las NAC no fue significativa.

La oxigenoterapia fue administrada a 3 de los 29 adultos con NAC viral clasificados por PSI en la categoría I (10,3%); a 12 de los 41 incluidos en la categoría II (29,3%); a 9 de los 27 pacientes de la categoría III (33,3%); a 18 de los 39 enfermos de la categoría IV (46,2%) y a 14 de los 17 adultos de la categoría V (82,4%). En 5 pacientes no se consignó el dato (Figura 40).

En los pacientes con NAC bacteriana categorizados por PSI, 5 de los 31 clasificados en la categoría I utilizó oxigenoterapia (16,1%); 2 de los 17 pacientes en la categoría II (11,8%), 8 de los 15 enfermos categorizados en III (53,3%); 11 de los 26 clasificados en IV (42,3%); y 13 de 15 pacientes clasificados en V (86,7%). En 6 pacientes no se consignó el dato. (Figura 41).

En los pacientes con NAC mixta categorizados por PSI, se administró oxigenoterapia a 5 de los 20 pacientes clasificados en la categoría I (25%), 4 de 11 pacientes clasificados en categoría II (40%); 7 de 24 enfermos categorizados en III (29,2,%); 14 de 30 pacientes en la categoría V (46,7%) y 8 de 13 pacientes clasificados en la categoría V (76,9%). En 4 pacientes no se consignó el dato. (Figura 42).

De los resultados obtenidos, al comparar el requerimiento de oxigenoterapia en los pacientes categorizados como no graves (I,II y III) por PSI en NAC viral, bacteriana y mixta, se observa que 15 de 63 pacientes con NAC bacteriana (23,8%), 24 de 97 pacientes con NAC viral (24,7%) y 16 de 55 pacientes con NAC mixta (29,1%) recibieron oxígeno , así, pese a que PSI falla menos en el uso de oxígeno en NAC bacterianas, las diferencias no son estadísticamente significativas entre las NAC y la utilización de oxigenoterapia en pacientes no graves($p>0,05$). Si se consideran las categorías I y II como leves, 7 (14,6%) pacientes con NAC bacteriana necesitan oxígeno,15(21,6%) pacientes con NAC viral necesitan oxígeno y 9(29%) pacientes con NAC mixta requieren oxígeno. Por lo tanto, PSI predice de manera similar el requerimiento de oxigenoterapia en las NAC virales, bacterianas y mixtas en pacientes leves, ya que al comprarlas no hubo diferencias significativas ($p>0,05$).

El mismo análisis se realizó con la escala CURB-65, falleciendo 14 de los 91 adultos con

NAC viral clasificados en categoría 1 (15,4%), 8 de los 33 pacientes de la categoría 2 (24,2%) y 4 de los 17 de la categoría 3 (23,5%). En 17 pacientes no se obtuvo el dato (Figura 43).

Entre los pacientes con NAC bacteriana, ninguno de los 48 pacientes clasificados en la categoría 1 falleció (0%) y murieron 4 de los 20 enfermos categorizados en 2 (20%) y 8 de 27 pacientes clasificados en 3 (29,6%). En 15 pacientes no se obtuvo el dato (figura 44).

Finalmente en los pacientes con NAC mixta, fallecieron 7 de 45 pacientes en la categoría 1 según CURB-65 (15,6%); 9 de 26 enfermos clasificados en 2 (34,6%) y 3 de 21 pacientes categorizados en 3 (14,3%). En 10 pacientes no se obtuvo el dato (Figura 45).

Si se compara la escala CURB-65 en las NAC virales, bacterianas y mixtas frente a fallecidos en los enfermos categorizados como no graves (grupo 1 y 2), se obtiene que 4 de 68 pacientes con NAC bacteriana (5,9%) fallece; mientras que murieron 22 de 124 pacientes con NAC viral (17,7%) y 16 de 71 pacientes con NAC mixta (22,5%). Por lo tanto, CURB-65 falla menos en las NAC bacterianas, puesto que un porcentaje menor de pacientes con NAC bacteriana no grave fallece en comparación con las NAC mixtas y virales, siendo significativa al comparar las NAC viral $p=0,00$ y al comparar las NAC bacterianas con las NAC mixtas con $p=0,01$. Por otro lado, si se considera la categoría 1 como leve, de los 48 pacientes con NAC bacteriana ninguno fallece, 14 (15,4%) enfermos fallecen con NAC viral y 7 de los pacientes con NAC mixtas (15,6%) mueren, siendo significativa al comparar las NAC bacteriana con la NAC viral $p=0,00$ y al comparar las NAC bacterianas con las NAC mixtas ($p=0,03$) en pacientes leves. Por lo tanto, CURB-65 no falla al categorizar las NAC bacterianas leves en comparación a las NAC virales y mixtas respecto a fallecidos.

Respecto al ingreso a UCI y la clasificación con la escala CURB-65, 6 de los 91 pacientes con NAC viral clasificados en categoría 1 (6,6%) se hospitalizaron en esta unidad, 7 de los 33 adultos en la categoría 2 (21,2%) y finalmente, 7 de los 17 enfermos de la categoría 3 (41,2%). En 17 pacientes no se consigna el dato. (Figura 46). De los pacientes con detección sólo de bacterias, uno de 48 pacientes clasificados en grupo 1 ingresó a UCI (2,1%); 7 de 20 enfermos categorizados en 2 (35%) y 14 de 27 pacientes categorizados en 3 (51,9%)

(en 15 pacientes no se consignó el dato) (Figura 47). Entre los casos con NAC mixta, 4 de 45 pacientes categorizados en 1 ingresó a UCI (8,9%), 10 de los 26 categorizados en 2 (38,5%) y en 9 de los 21 categorizados en 3 (42,9%). De 10 pacientes no se obtuvo el dato. (Figura 48). Si se comparan los resultados obtenidos entre los pacientes categorizados como no graves por CURB-65, 13 de 124 con NAC viral (10,5%), 8 de los 68 pacientes con NAC bacteriana (11,8%) ingresa a UCI y 14 de 71 adultos con NAC mixta (19,7%). Esto indica que CURB-65 falla menos en el ingreso a UCI en las NAC virales en comparación con las NAC bacterianas y mixtas. A pesar de esto no hubo diferencias significativas al comparar las NAC ($p>0,05$). Si se considera la categorías 1 como leve, uno (2,1%) de pacientes con NAC bacteriana ingresa a UCI, 4 (6,6%) pacientes con NAC viral ingresa a UCI y 4 (8,9%) de los pacientes con NAC mixta ingresa a UCI, pese a que CURB-65 falla menos al predecir el ingreso a UCI en las NAC bacterianas en comparación con las NAC virales y mixtas, no existen diferencias significativas ($p>0,05$).

La oxigenoterapia fue indicada en 21 de los 91 adultos con NAC viral clasificados en la categoría 1 por CURB-65 (23,1%), en 22 de los 33 pacientes de la categoría 2 (66,7%) y en 10 de los 17 de la categoría 3 (58,8%) (en 17 pacientes no se obtuvo el dato) (Figura 49). Entre los pacientes con bacterias solamente, 13 de los 48 pacientes clasificados por CURB-65 en el grupo 1 requirió oxigenoterapia (22%); 11 de 20 enfermos clasificados en 2 (55%) y 15 de los 27 pacientes categorizados en 3 (55,6%)(en 15 pacientes no se consignó el dato) (Figura 50). En los adultos con NAC mixta, 13 de 45 enfermos clasificados en 1 requirió oxigenoterapia (28,9%); 14 de 26 pacientes categorizados en 2 (53,8%) y 12 de 21 pacientes clasificados en 3 (57,1%) (no se consignó el dato en 10 pacientes) (Figura 51). Al comparar CURB-65 en las NAC virales, bacterianas y mixtas respecto al requerimiento de oxigenoterapia, se observa que 43 de 124 pacientes con NAC viral categorizados como no graves (34,7%) requiere oxigenoterapia, 24 de 68 pacientes con NAC bacteriana (35,3%) y 27 de 71 adultos con NAC mixta (38%), por lo cual CURB-65 al predecir oxigenoterapia falla de manera similar en las NAC virales, bacterianas y mixtas, debido a que no hubo

diferencia significativa entre las NAC no graves ($p > 0,05$). Si se consideran las categorías 1 como leve, 21 (23,1%) de los pacientes con NAC viral necesitan oxígeno, 13 (27,1%) de las NAC bacteriana requieren oxigenoterapia y 13 (28,9%) de los pacientes con NAC mixta requieren oxígeno, por lo tanto, CURB-65 falla de igual manera en la utilización de oxigenoterapia tanto en las NAC virales, bacterianas y mixtas, debido a que no presentan diferencias significativas al compararlas ($p > 0,05$).

Finalmente al comparar PSI y CURB-65 como no graves, solo se obtienen diferencias significativas, en fallecidos con $p = 0,01$, ingreso a UCI con $p = 0,01$ y oxigenoterapia con $p = 0,00$ en las NAC virales, donde PSI falla menos en categorizar a pacientes no graves que CURB-65, algo similar ocurre en las NAC mixtas, donde se obtienen diferencias significativas en fallecidos con $p = 0,00$ y en oxigenoterapia con $p = 0,01$ donde, PSI falla menos que CURB-65 en categorizar las NAC mixtas. Por otro lado al comparar las categorías leves de PSI y CURB-65, se obtiene que ambas escalas fallan de manera similar, excepto en las NAC virales donde la diferencia es significativa en fallecidos con $p = 0,01$, debido a que PSI falla menos al categorizar pacientes leves fallecidos que CURB-65.

Discusión

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es la enfermedad infecciosa que más comúnmente causa la muerte de adultos en el mundo. El tratamiento y la predicción de la mortalidad del paciente se basa en las escalas pronósticas de gravedad. Las más conocidas son PSI y CURB-65, que difieren en las variables que analizan, lo que determina discrepancias en su eficiencia predictiva y en su aplicabilidad.

Los resultados obtenidos en el primer objetivo propuesto indican que las AUC de los factores inmunológicos evaluados en general no fueron buenos (AUC <0,6), siendo las escalas pronóstico los mejores predictores de gravedad utilizando cualquiera de los indicadores aplicados (mortalidad, ingreso a UCI y oxigenoterapia). Entre los factores inmunológicos estudiados, destaca el porcentaje de CD8⁺ y el recuento de plaquetas, cuyas AUC fueron superiores a la de CURB-65 como predictores de mortalidad (AUC=0,62). En relación al ingreso a UCI y a oxigenoterapia, destaca Foxp3⁺ con el tercer mejor AUC (AUC=0,588).

La incorporación de estos factores inmunológicos a las escalas pronóstico no mejora la eficacia pronóstica de estas, puesto que al evaluar la predicción de mortalidad, las AUC obtenidas son menores a las obtenidas por PSI y CURB-65 de manera independiente. Para UCI ocurre algo similar con CURB-65, en cambio con PSI se mantiene el AUC al incorporar el porcentaje de Foxp3. Finalmente para oxigenoterapia, destaca el porcentaje de Foxp3, debido a que al ser incorporado a ambas escalas, se obtienen los mismo AUC que PSI y CURB-65 de manera independiente prediciendo uso de oxigenoterapia.

Lo anterior sugiere que, el recuento de plaquetas podría ser utilizado como predictor de gravedad de manera independiente debido a la facilidad de obtención del dato, dado que solo se requiere un hemograma, por lo que sería de utilidad en clínica para evaluar la condición del adulto con NAC, como lo menciona Saldías y cols 2014⁶ al utilizar las plaquetas como criterio de gravedad menor o Lee y cols 2014, donde proponen a las plaquetas junto con la albúmina y la proteína C reactiva como los factores más útiles para predecir la bacteriemia en la NAC³³. Por otro lado, Seyoum y cols 2018 señala que las

plaquetas tienen actividad antiviral, al detectar la presencia de virus o inflamación a través de receptores inmunes como los receptores TLR y posteriormente secretar varias quimioquinas que atraen a otras células inmunitarias y de esta forma contribuir a la eliminación de los virus.³⁴ También se ha evaluado la activación plaquetas frente a bacterias y, en particular con respecto a neumococo, como el estudio realizado por Anderson y Feldman 2017 donde mencionan que las plaquetas a través de sus receptores reconocen a diferentes tipos de adhesinas neumocócicas gatillando una respuesta inmune para eliminar a la bacteria, y al evaluar la relación entre *Streptococcus pneumoniae* y el recuento de plaquetas en una NAC, encuentran que los pacientes más graves que se encuentran en UCI presentan trombocitopenia proponiéndolo como un posible biomarcador de gravedad³⁵. Por estos antecedentes y los resultados obtenidos, se propone incorporar el recuento de plaquetas como predictor de gravedad en la NAC en la escala PSI, debiendo asignarse un puntaje y evaluar su eficacia clínica.

El porcentaje de CD8⁺ también podría ser utilizado como predictor de gravedad de manera independiente, dado que obtiene un AUC > 0.5, y que estudios previos de Luchsinger 2013 señalan una disminución entre los pacientes con NAC grave, frente a los pacientes con NAC leve. Esta diferencia también fue indicada por Shen y cols 2017 estudiando los perfiles inmunes de pacientes con NAC con y sin derrame pleural, encontrando disminución significativa en los recuentos de linfocitos TCD8⁺ y TCD4⁺ en los pacientes con derrame (pacientes graves) frente a los pacientes sin derrame pleural.³² De esta forma, puede ser un posible predictor de gravedad.

Por otro lado, los linfocitos T reguladores (Foxp3) podrían ser considerados de forma independiente o incorporados en las escalas, debido a que obtiene un AUC > 0.5. Al respecto, Brian y cols 2017, proponen a la senescencia en el sistema inmune en adultos sobre 65 años como causa de la baja respuesta inmune frente a una NAC, lo que provoca un menor recuento de linfocitos T reguladores, la alteración en el reclutamiento de neutrófilos, causando un retraso en la eliminación del patógeno, contribuyendo a la inflamación prolongada y al daño del tejido pulmonar, ocasionando una respuesta inflamatoria

exacerbada y desarrollando una NAC grave.¹⁷ Por lo tanto puede ser un posible predictor de gravedad.

Pese a que el recuento de CD8⁺ y FoxP3⁺ pueden aportar al evaluar la gravedad en los pacientes con NAC, es difícil utilizarlos en clínica, debido a que requieren la realización de técnicas más complejas como la citometría de flujo, la cual no está disponible en todos los hospitales públicos. Por lo que para su aplicación, se necesitaría desarrollar nuevas técnicas que detecten fácil y rápidamente el porcentaje de CD8⁺ y Foxp3⁺.

Finalmente, luego de analizar todos los resultados obtenidos se proponen dos modelos estadístico, en el cual las variables puntaje PSI y recuento de plaquetas fueron las más significativas en ambos modelos, permaneciendo PSI como mejor predictor de mortalidad al obtener un valor p menor, siendo mas significativo que el recuento de plaquetas. Se propone evaluar el modelo estadístico en otra cohorte de datos para determinar si es efectivo al predecir mortalidad en la NAC y si los resultados son adecuados de puede plantear un nuevo método para predecir gravedad en adultos con NAC.

Al analizar el segundo objetivo propuesto, tanto PSI como CURB-65 no fallan al categorizar a los pacientes con NAC bacteriana, puesto que ninguno de los enfermos clasificados como leves falleció, además el porcentaje de fallecidos en los pacientes categorizados como no graves fue menor, en comparación con las NAC virales y mixtas. .La mayor eficacia de ambas escalas en las NAC bacterianas puede deberse a que tanto PSI como CURB-65 fueron creadas cuando aún no se tomaba en consideración los virus como agente causal o que la NAC fuera mixta, debido a que aún no se incorporaban técnicas moleculares, como la PCR para detectar agentes etiológicos. Además al diagnosticar una NAC, de manera inmediata se les indica un tratamiento con antibióticos, independiente del tipo de NAC, como una forma de evitar la evolución de gravedad del paciente, esto causa que las NAC bacterianas estén mas controladas en comparación con las NAC virales y mixtas.

Por otra parte el estudio de Shehata y cols 2017 al comparar ambas escalas de gravedad indica que CURB-65 tuvo proporción de fallecidos más altas que PSI en todos los niveles

de gravedad. Por lo tanto, clasificó erróneamente a algunos pacientes con alto riesgo de muerte en las clases de bajo riesgo, contrario a los resultados obtenidos en este trabajo.

Para el caso de UCI, PSI falla menos al categorizar a las NAC bacterianas, debido a que ningún paciente categorizado como leve ingresó a UCI, además un menor porcentaje de los pacientes no grave en las NAC bacterianas y virales ingresa a UCI. Por otro lado pese a que CURB-65 comete una falla del 2,1% en las NAC bacterianas leves no es significativo siendo similar a PSI, pero en la NAC viral no grave CURB-65 falla mas que PSI, ya que un mayor porcentaje de pacientes ingresa a UCI en comparación con PSI y esta diferencia es significativa. Por lo tanto PSI falla menos que curb-65 en las NAC no graves y ambas escalas fallan de manera similar en las NAC leves al predecir el ingreso a UCI. El estudio de Shehata y cols 2017 también evaluó el ingreso a UCI, pero entre una versión extendida de CURB-65, PSI y CURB-65 donde tanto PSI como CURB-65 fallaban, siendo mejor su propuesta de CURB-65 extendido como mejor predictor de ingreso UCI; sin embargo, al comparar solo PSI y CURB-65 como predictores de UCI, sostuvo que ambas escalas son similares, concordando con los resultados obtenidos en las NAC leves.²⁵

Finalmente para oxigenoterapia, PSI y CURB-65 fallan de manera similar al predecir la utilización de oxigenoterapia en las NAC virales, bacterianas y mixtas leves debido a que el porcentaje de pacientes con NAC leve que requiere oxígeno es similar en las tres NAC. Por otro lado en las NAC virales y mixtas no graves PSI falla menos que CURB-65 al predecir oxigenoterapia.

Una limitante de este estudio es el sesgo en los pacientes estudiados, dado que incluye muy pocos casos ambulatorios, pese a que se enrolaron mas pacientes hospitalizados en este proyecto también hay pacientes con NAC leve y no grave.

Finalmente la hipótesis es rechazada, debido a que la capacidad pronóstica de las escalas de gravedad PSI y CURB-65 de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en el adulto no aumentan con la inclusión de los parámetros inmunológicos estudiados, y no es independiente del agente infeccioso detectado (virus, bacteria o mixto), puesto que el la categorización de gravedad fue más certera en las NAC bacterianas frente a las virales o mixtas al obtener menor número de fallecidos en las categorías leves y no graves, tanto en

CURB-65 como PSI. Además ambas escalas fallan de manera similar al categorizar pacientes de manera mas certera el ingreso a UCI en las NAC virales.

Por último, este estudio aporta con la recomendación de incluir el recuento de plaquetas como predictor de gravedad, a causa de la facilidad para obtener el dato ya que solo se requiere de un hemograma y propone seguir evaluando F_{oxp3}⁺ y buscar un método mas sencillo de detección para aplicarlo en clínica. También se propone analizar la gravedad mediante el modelo estadístico en nuevos pacientes con NAC para evaluar si la capacidad predictora de gravedad es más eficaz. Por otro lado entrega información sobre las limitantes pronósticas de ambas escalas y finalmente proporciona información mas actualizada de la NAC en Chile.

Conclusiones

- Los mejores predictores de gravedad del adulto con NAC son las escalas pronóstico PSI y CURB-65, y de manera independiente destacan como marcadores inmunológicos el porcentaje de CD8⁺(<28,2%) y el recuento de plaquetas (< 265.500 x ul) para predecir mortalidad, y el porcentaje de F_{oxp3}⁺ (<0,1%) para predecir la gravedad del paciente de forma independiente o incorporado en las escalas .
- PSI y CURB-65 no fallan al predecir fallecimiento en pacientes leves con NAC bacteriana.
- PSI y CURB-65 fallan de manera similar al predecir el ingreso a UCI y el uso de oxigenoterapia en las NAC virales, bacterianas y mixtas leves.
- PSI comete menos fallas que CURB-65 en las NAC virales y mixtas no graves

Anexo

Tabla N° 1: Agentes infecciosos detectados en adultos con NAC, según país de estudio

| Pathogen | Percentage of Patients | | |
|--|----------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| | England ^a [123] | Sweden ^b [40] | Netherlands ^c [126] |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 48 | 38 | 37 |
| <i>Haemophilus</i> | 7 | 11 | 0 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 1 | 1 | 1 |
| Gram-negative rods | 1 | 1 | 4 |
| <i>Legionella</i> | 3 | 1 | 4 |
| <i>Mycoplasma</i> or <i>Chlamydia</i> | 18 | 8 | 7 |
| Virus | 18 | 29 | 5 |
| No pathogen | 25 | 11 | 44 |

(Extraído Musher, D 2017)¹⁰

Tabla N° 2: Agentes infecciosos detectados en adultos con NAC en Chile

| MICROORGANISMOS | TRUCCO | SALDÍAS | RIQUELME | DÍAZ | LUCHSINGER |
|------------------------|--------|---------|----------|-------|------------|
| AÑO | 1993 | 2002 | 2006 | 2007 | 2013 |
| n | 140 | 463 | 200 | 176 | 356 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 5,7% | 12,1% | 12% | 27,8% | 21,1% |
| <i>H. influenzae</i> | 2,8% | 5% | 7% | 4% | 0,8% |
| <i>M. pneumoniae</i> | ----- | 0,8% | 1% | 2,8% | 9% |
| <i>C. pneumoniae</i> | ----- | ----- | 5% | 3,4% | 7,9% |
| <i>L. pneumophila</i> | 8,5% | 0,2% | 1,5% | 2,3% | 5% |
| Virus respiratorios | ----- | 1,5% | ----- | 18,2% | 39,3% |
| Bacilos gram negativos | 7,8% | 6,9% | 4% | 3,4% | 3,1% |
| <i>S. aureus</i> | 5,7% | 3,6% | 3,5% | 0,6% | 2,2% |
| Infección mixta | ----- | 5% | 5% | 7,4% | 16,9% |
| Desconocida | 76% | 74,5% | 70,5% | 44,3% | 34,8% |

(Extraído de Saldías F, 2014)⁶

Tabla N° 3: Parámetros considerados en el Índice de Gravedad de la Neumonía (PSI) en adultos

| INDICE DE GRAVEDAD DE LA NEUMONÍA | |
|--|-----------|
| CARACTERÍSTICAS | PUNTAJE |
| Factores demográficos | |
| Edad (años) | Edad |
| Masculino | Edad - 10 |
| Femenino | 10 |
| Residente centro geriátrico | 10 |
| Enfermedades preexistentes | |
| Neoplasia | 30 |
| Enfermedad hepática | 20 |
| Insuficiencia cardíaca congestiva | 10 |
| Enfermedad cerebrovascular | 10 |
| Enfermedad renal | 10 |
| Examen físico | |
| Estado mental alterado | 20 |
| Frecuencia respiratoria ≥ 30 resp/min | 20 |
| Presión arterial sistólica < 90 mmHg | 20 |
| Temperatura < 35 °C o ≥ 40 °C | 15 |
| Frecuencia cardíaca ≥ 125 latidos/min | 10 |
| Exámenes de laboratorio | |
| pH $< 7,35$ | 30 |
| BUN > 30 mg/dL | 20 |
| Sodio plasmático < 130 mEq/L | 20 |
| Glicemia ≥ 250 mg/dL | 10 |
| Hematocrito $< 30\%$ | 10 |
| PaO ₂ < 60 mmHg o SaO ₂ $< 90\%$ | 10 |
| Derrame pleural | 10 |

| CATEGORÍAS DE RIESGO | SCORE | MORTALIDAD | RECOMENDACIÓN |
|----------------------|-----------|--------------|---------------------------|
| I | ≤ 50 | 0,1 - 0,4% | Manejo ambulatorio |
| II | 51 - 70 | 0,6 - 0,7% | Manejo ambulatorio |
| III | 71 - 90 | 0,9 - 2,8% | Hospitalización abreviada |
| IV | 91 - 130 | 8,2 - 12,5% | Manejo en el hospital |
| V | >130 | 27,1 - 31,1% | Manejo en el hospital |

(Extraído de Saldías F, 2014)⁶

Tabla N° 4: Categorías de riesgo según la escala de Gravedad de la Sociedad Británica de Tórax (CURB-65)

| CATEGORÍAS DE RIESGO | SCORE | MORTALIDAD | RECOMENDACIÓN |
|----------------------|----------|------------|-----------------------|
| I | 0 - 1 | 1,5% | Manejo ambulatorio |
| II | 2 | 9,2% | Manejo en el hospital |
| III | ≥ 3 | 22% | Admisión a UCI |

(Extraído de Saldías F, 2014)⁶

Tabla N° 5: Recuento y porcentaje de subpoblaciones linfocitarias, NK y FoxP3 en sangre de 123 adultos con NAC por virus y/o bacteria y 22 adultos asintomáticos

| Parámetro | Adultos con NAC | Adultos asintomáticos | P* |
|--|------------------------|------------------------|---------|
| | Mediana (RIQ) | Mediana (RIQ) | |
| Linfocitos totales ($\times 10^9$ x ul) | 1102 (800,0-1603) | 1644 (1400 -2076) | 0,002 |
| Linfocitos totales con CD3 x ul | 825,4 (555,1 - 1203,7) | 1250 (1049,9 - 1540,1) | 0,0005 |
| Linfocitos T helper CD4 x ul | 479 (314,4 - 625,5) | 690,1 (572,9 - 886,2) | 0,007 |
| Linfocitos T citotóxicos CD8 x ul | 294 (182,9 - 513) | 520,8 (346,8 - 567,4) | 0,05 |
| Linfocitos totales CD3 % | 72,3 (66,3 - 79,2) | 72,2 (69 - 81,6) | 0,2 |
| Linfocitos T helper CD4 % | 42,3 (32,5 - 49,7) | 41,7 (35,7 - 50,1) | 0,5 |
| Linfocitos T citotóxicos CD8 % | 28,3 (20,1 - 35,8) | 28,9 (25,6 - 33,8) | 0,8 |
| Células T CD3 ⁺ /CD8 ⁺ % | 2,5 (1,1 - 4,5) | 6,2 (4,4 - 7,7) | 0,0 |
| Células T CD3 ⁺ /CD4 ⁺ % | 3,4 (1,9 - 6) | 8,8 (7,2 - 12,7) | 0,0 |
| Células CD56 ⁺ /NKG2D ⁺ % | 1,5 (0,7 - 2,5) | 4,1 (2,5 - 5,4) | 0,0 |
| Células CD56 ⁺ /NKG2D ⁻ % | 0,1 (0 - 0,2) | 0,25 (0,1 - 0,4) | 0,001 |
| Células CD56 ⁺ /NKG2A ⁺ % | 0,5 (0,2 - 0,9) | 2,2 (1,1 - 2,9) | 0,01 |
| Células CD56 ⁺ /NKG2A ⁻ % | 1,1 (0,5 - 1,8) | 2,5 (1,6 - 3,8) | 0,0001 |
| Células CD94 ⁺ /NKG2A ⁺ % | 0,7 (0,3 - 1,1) | 2,4 (1 - 3,5) | 0,7 |
| Células CD94 ⁺ /NKG2A ⁻ % | 1,2 (0,5 - 2,5) | 1,6 (0,6 - 3,1) | 0,6 |
| Células CD161 ⁺ /CD158 ⁺ % | 0,5 (0,2 - 0,7) | 1,2 (0,6 - 1,4) | 0,1 |
| Células CD161 ⁺ /CD158 ⁻ % | 7,9 (5,0 - 13,3) | 6,6 (4,6 - 8,3) | 0,005 |
| Células CD161 ⁺ /CD56 ⁺ % | 0,8 (0,5 - 1,7) | 3,5 (2,4 - 5) | 0,4 |
| Células CD161 ⁺ /CD56 ⁻ % | 1,5 (0,8 - 3,1) | 4,0 (3,0 - 5,8) | <0,0001 |
| Células CD4 ⁺ /FoxP3 ⁺ % | 0,1 (0,0 - 0,2) | 0,3 (0,2 - 0,5) | 0,3 |
| Células CD4 ⁺ /FoxP3 ⁻ % | 2,1 (1,2 -4,3) | 7,4 (6,4 - 11,1) | <0,0001 |

(Comunicado personal, Luchsinger V)

Tabla N° 6: Recuento de subpoblaciones linfocitarias, NK, FoxP3 en sangre de 103 adultos con NAC leve o grave por virus y/o bacterias

| Parámetro | Adultos con NAC leve (n=33) Mediana (RIQ) | Adultos con NAC grave (n=70) Mediana (RIQ) | P* |
|--|--|--|--------|
| Linfocitos totales ($\times 10^9$ x ul) | 1404 (1144-2296) | 1600 (701,2 - 1499) | 0,0005 |
| Linfocitos totales con CD3 x ul | 1049,5 (717,2 - 1563,9) | 730 (493,8 - 1027,3) | 0,0001 |
| Linfocitos T helper CD4 x ul | 593,2 (442,3 - 957,1) | 416 (281,5 - 574,2) | 0,0 |
| Linfocitos T citotóxicos CD8 x ul | 413,7 (251,6 - 612,2) | 256,5 (176,1 - 504,3) | 0,09 |
| Linfocitos totales CD3 % | 71,5 (64,7 - 79,5) | 73,1 (67,8 - 78,6) | 0,4 |
| Linfocitos T helper CD4 % | 45,6 (36,1 - 49,7) | 41,7 (32,5 - 49,3) | 0,3 |
| Linfocitos T citotóxicos CD8 % | 25 (18,7 - 34,9) | 28,8 (21,4 - 37,7) | 0,1 |
| Células T CD3 ⁺ /CD8 ⁺ % | 3,9 (2,5 - 4,8) | 2,1 (1 - 3,6) | 0,1 |
| Células T CD3 ⁺ /CD4 ⁺ % | 5,6 (3 - 9,5) | 2,5 (1,6 - 4,5) | 0,0 |
| Células CD56 ⁺ /NKG2D ⁺ % | 2,1 (1,1 - 3,2) | 1,3 (0,6 - 2,1) | 0,0015 |
| Células CD56 ⁺ /NKG2D ⁻ % | 0,1 (0 - 0,2) | 0,1 (0 - 0,2) | 0,8 |
| Células CD56 ⁺ /NKG2A ⁺ % | 0,8 (0,5 - 1,2) | 0,3 (0,1 - 0,7) | 0,0 |
| Células CD56 ⁺ /NKG2A ⁻ % | 1,6 (0,5 - 2,2) | 0,9 (0,5 - 1,5) | 0,004 |
| Células CD94 ⁺ /NKG2A ⁺ % | 1,2 (0,6 - 1,5) | 0,5 (0,3 - 0,8) | 0,0 |
| Células CD94 ⁺ /NKG2A ⁻ % | 2,0 (0,7 - 2,8) | 0,9 (0,4 - 2,1) | 0,2 |
| Células CD161 ⁺ /CD158 ⁺ % | 0,6 (0,3 - 0,9) | 0,4 (0,2 - 0,7) | 0,1 |
| Células CD161 ⁺ /CD158 ⁻ % | 12,9 (8,5 - 15,4) | 7,1 (4,3 - 8,9) | 0,0001 |
| Células CD161 ⁺ /CD56 ⁺ % | 1,5 (0,7 - 2,5) | 0,7 (0,4 - 1,4) | 0,0002 |
| Células CD161 ⁺ /CD56 ⁻ % | 3,2 (1,6 - 4,2) | 1,1 (0,8 - 2,0) | 0,0004 |
| Células CD4 ⁺ /FoxP3 ⁺ % | 0,1 (0 - 0,2) | 0,1 (0 - 0,1) | 0,7 |

(Comunicado personal, Luchsinger V)

Tabla N° 7: Caracterización de los 556 adultos con NAC enrolos.

| Características | n | Porcentaje |
|---|------------|-------------|
| Mediana de Edad: años (Rango) | 64 (18-94) | |
| Sexo Femenino/Masculino | 257/299 | 46,2%/53,8% |
| Pacientes con Oxigenoterapia | 201 | 36,4% |
| Pacientes en UCI-UTI | 95 | 17,1% |
| Fallecimiento | 91 | 16,4% |
| Sin Comorbilidad | 205 | 36,9% |
| Con Comorbilidad | 351 | 63,1% |
| Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica | 127 | 36,2% |
| Hipertensión Arterial | 106 | 30,2% |
| Diabetes Mellitus | 97 | 27,7% |
| Insuficiencia Cardíaca | 93 | 26,5% |
| Enfermedad Neurológica | 52 | 14,8% |
| Asma | 32 | 9,1% |
| Neoplasia | 28 | 8,0% |
| Insuficiencia Renal | 5 | 7,1% |
| Daño Hepático Crónico | 24 | 6,8% |
| Cardiopatía Coronaria | 8 | 2,3% |
| Infección Urinaria | 6 | 1,7% |
| Sin Agente Detectado | 186 | 33,5% |
| Con Agente Detectado | 370 | 66,5% |
| NAC Viral | 158 | 42,7% |
| NAC Bacteriana | 110 | 29,7% |
| NAC Mixta | 102 | 27,6% |
| Rinovirus | 98 | 26,5% |
| Influenza | 53 | 14,3% |
| Virus respiratorio sincial | 53 | 14,3% |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 134 | 36,2% |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | 39 | 10,5% |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i> | 31 | 8,4% |

Tabla N° 8: Caracterización de los 556 adultos con NAC enrolados.

| Características | n | Mediana (Rango) | Porcentaje |
|------------------------------|-----|-----------------|------------|
| Pafio ₂ | 336 | 121 (12,4-476) | 65,8% |
| PCO ₂ | 387 | 34 (13-92,4) | 69,6% |
| Saturación de O ₂ | 470 | 94 (40-100) | 84,5% |

Tabla N° 9: Parámetros inmunológicos de los 556 adultos con NAC enrolados

| Parámetros Inmunológicos | n | Mediana (Rango) | Porcentaje |
|--------------------------------|-----|-------------------------|------------|
| Recuento de Plaquetas | 493 | 237000 (8787- 1035000) | 88,7% |
| Porcentaje de CD8 ⁺ | 116 | 27,4 (1,8-68,1) | 20,9% |
| Porcentaje de CD4 ⁺ | 116 | 42,2 (11,9-81,5) | 20,9% |
| Porcentaje de NK | 119 | 0 (0-1,4) | 21,4% |
| Porcentaje de FoxP3 | 115 | 0 (0-10,4) | 20,7% |

Tabla N°10: Área bajo la curva de los factores inmunológicos y escalas pronósticas de gravedad PSI y CURB-65 prediciendo mortalidad. en 556 adultos con NAC

| Factores | Obs | ROC Area | Std. Err. | -Asymptotic Normal-- [95% Conf. Interval] | |
|------------------------------------|------------|-----------------|------------------|--|---------|
| Recuento CD4 | 97 | 0.3397 | 0.0589 | 0.22433 | 0.45504 |
| Recuento CD8 | 97 | 0.4819 | 0.0660 | 0.35251 | 0.61132 |
| Porcentaje CD4 | 97 | 0.4367 | 0.0650 | 0.30931 | 0.56410 |
| Porcentaje CD8 | 97 | 0.6241 | 0.0618 | 0.50308 | 0.74521 |
| Porcentaje total | | | | | |
| NKG2D ⁻ (NK activada) | 97 | 0.5042 | 0.0559 | 0.39458 | 0.61373 |
| Porcentaje total | | | | | |
| NKG2A ⁺ (NK inactivada) | 97 | 0.4010 | 0.0635 | 0.27656 | 0.52549 |
| Porcentaje total | | | | | |
| Foxp3 ⁺ | 97 | 0.4848 | 0.0562 | 0.37463 | 0.59507 |
| Porcentaje total | | | | | |
| Foxp3 ⁻ | 97 | 0.3815 | 0.0596 | 0.26462 | 0.49833 |
| Categoría PSI | 97 | 0.6923 | 0.0515 | 0.59138 | 0.79327 |
| Categoría CURB-65 | 97 | 0.6046 | 0.0543 | 0.49824 | 0.71095 |

chi2(9) = 23.47 Prob>chi2 = 0.0052

Tabla N°11: Área bajo la curva de los factores inmunológicos y escalas pronósticas de gravedad PSI y CURB-65 prediciendo UCI-UTI en 556 adultos con NAC

| Factores | Obs | ROC Area | Std. Err. | -Asymptotic Normal-- [95% Conf. Interval] | |
|------------------------------------|------------|-----------------|------------------|--|---------|
| Recuento CD4 | 103 | 0.2474 | 0.0916 | 0.06777 | 0.42697 |
| Recuento CD8 | 103 | 0.1500 | 0.0556 | 0.04093 | 0.25907 |
| Porcentaje CD4 | 103 | 0.5112 | 0.1315 | 0.25337 | 0.76900 |
| Porcentaje CD8 | 103 | 0.3507 | 0.1058 | 0.14334 | 0.55797 |
| Porcentaje total | | | | | |
| NKG2D ⁻ (NK activada) | 103 | 0.4138 | 0.1433 | 0.13293 | 0.69470 |
| Porcentaje total | | | | | |
| NKG2A ⁺ (NK inactivada) | 103 | 0.2428 | 0.0935 | 0.05946 | 0.42607 |
| Porcentaje total | | | | | |
| Foxp3 ⁺ | 103 | 0.5605 | 0.0994 | 0.36578 | 0.75527 |
| Porcentaje total | | | | | |
| Foxp3 ⁻ | 103 | 0.3395 | 0.1162 | 0.11164 | 0.56731 |
| Categoría PSI | 103 | 0.7474 | 0.0867 | 0.57742 | 0.91732 |
| Categoría CURB-65 | 103 | 0.6434 | 0.0955 | 0.45615 | 0.83069 |

chi2(9) = 245.80 Prob>chi2 = 0.0000

Tabla N° 14 Resumen de categorización de PSI y CURB-65 respecto a parámetros de gravedad en pacientes con NAC no grave.

| Parámetros de gravedad | PSI (I,II y III no graves) | CURB-65 (1 y 2 no graves) | P |
|-------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------|
| Fallecidos(%) | 11,1 | 17,2 | 0,0239* |
| Ingreso a UCI (%) | 8,13 | 12,8 | 0,0415* |
| Oxigenoterapia(%) | 25,6 | 35,5 | 0,0048* |

Tabla N° 15 Resumen de categorización de PSI y CURB-65 respecto a parámetros de gravedad en pacientes con NAC leve.

| Parámetros de gravedad | PSI (I,II leve) | CURB-65 (1 leve) | p |
|-------------------------------|------------------------|-------------------------|----------------|
| Fallecidos(%) | 5,1 | 12,8 | 0,0032* |
| Ingreso a UCI (%) | 4,5 | 6,5 | 0,4414 |
| Oxigenoterapia(%) | 20,4 | 27 | 0,0957 |

Tabla N° 16 Resumen de categorización de PSI y agente detectado considerando las categorías I, II y III como adultos con NAC no grave.

| PSI (I,II y III No graves) | NAC viral | NAC bacteriana | NAC mixta | Valor p |
|----------------------------|-----------|----------------|-----------|--|
| Fallecidos(%) | 12,4 | 0 | 12,7 | $p_{V/B}=0,01^*$ $p_{V/M}=0,54$ $p_{B/M}=0,03^*$ |
| Ingreso a UCI (%) | 5,2 | 4,8 | 14,5 | $p_{V/B}=0,46$ $p_{V/M}=0,52$ $p_{B/M}=0,52$ |
| Oxigenoterapia(%) | 24,7 | 23,2 | 29,1 | $p_{V/B}=0,83$ $p_{V/M}=0,84$ $p_{B/M}=1,0$ |

$p_{V/B}$: valor de p al comprar NAC viral con NAC bacteriana según parámetros de gravedad.

$p_{V/M}$: valor de p al comparar NAC viral con NAC mixta según parámetros de gravedad.

$p_{B/M}$: valor de p al comparar NAC bacterina con NACmixta según parámetros de gravedad.

Tabla N°17 Resumen de categorización de PSI y agente detectado considerando las categorías I y II como adultos con NAC leve.

| PSI(I y II leves) | NAC viral | NAC bacteriana | NAC mixta | Valor p |
|-------------------|-----------|----------------|-----------|--|
| Fallecidos(%) | 5,7 | 0 | 9,7 | $p_{V/B}=0,29$ $p_{V/M}=1,00$ $p_{B/M}=0,54$ |
| Ingreso a UCI (%) | 4,3 | 0 | 6,5 | $p_{V/B}=0,11$ $p_{V/M}=0,67$ $p_{B/M}=0,49$ |
| Oxigenoterapia(%) | 21,4 | 14,6 | 29 | $p_{V/B}=0,46$ $p_{V/M}=0,81$ $p_{B/M}=0,78$ |

$p_{V/B}$: valor de p al comprar NAC viral con NAC bacteriana según parámetros de gravedad.

$p_{V/M}$: valor de p al comparar NAC viral con NAC mixta según parámetros de gravedad.

$p_{B/M}$: valor de p al comparar NAC bacterina con NACmixta según parámetros de gravedad.

Tabla N° 18 Resumen de categorización de CURB-65 y agente detectado considerando la categoría 1 y 2 como adultos con NAC no grave.

| CURB-65 (1 y 2 No graves) | NAC viral | NAC bacteriana | NAC mixta | Valor p |
|----------------------------------|------------------|-----------------------|------------------|---|
| Fallecidos(%) | 17,7 | 5,9 | 22,5 | $p_{V/B}=0,00^*$ $p_{V/M}=1,0$ $p_{B/M}=0,01^*$ |
| Ingreso a UCI (%) | 10,5 | 11,8 | 19,7 | $p_{V/B}=0,12$ $p_{V/M}=1,0$ $p_{B/M}=0,13$ |
| Oxigenoterapia(%) | 34,7 | 35,3 | 38 | $p_{V/B}=0,06$ $p_{V/M}=0,22$ $p_{B/M}=0,65$ |

$p_{V/B}$: valor de p al comprar NAC viral con NAC bacteriana según parámetros de gravedad.

$p_{V/M}$: valor de p al comparar NAC viral con NAC mixta según parámetros de gravedad.

$p_{B/M}$: valor de p al comparar NAC bacterina con NACmixta según parámetros de gravedad.

Tabla N° 19 Resumen de categorización de CURB-65 y agente detectado considerando la categoría 1 como adultos con NAC leve.

| CURB-65 (1 como leve) | NAC viral | NAC bacteriana | NAC mixta | Valor p |
|------------------------------|------------------|-----------------------|------------------|--|
| Fallecidos(%) | 15,4 | 0 | 15,6 | $p_{V/B}=0,00^*$ $p_{V/M}=0,37$ $p_{B/M}=0,03^*$ |
| Ingreso a UCI (%) | 6,6 | 2,1 | 8,9 | $p_{V/B}=0,04^*$ $p_{V/M}=0,47$ $p_{B/M}=0,35$ |
| Oxigenoterapia(%) | 23,1 | 27,1 | 28,9 | $p_{V/B}=0,66$ $p_{V/M}=0,66$ $p_{B/M}=1,0$ |

$p_{V/B}$: valor de p al comprar NAC viral con NAC bacteriana según parámetros de gravedad.

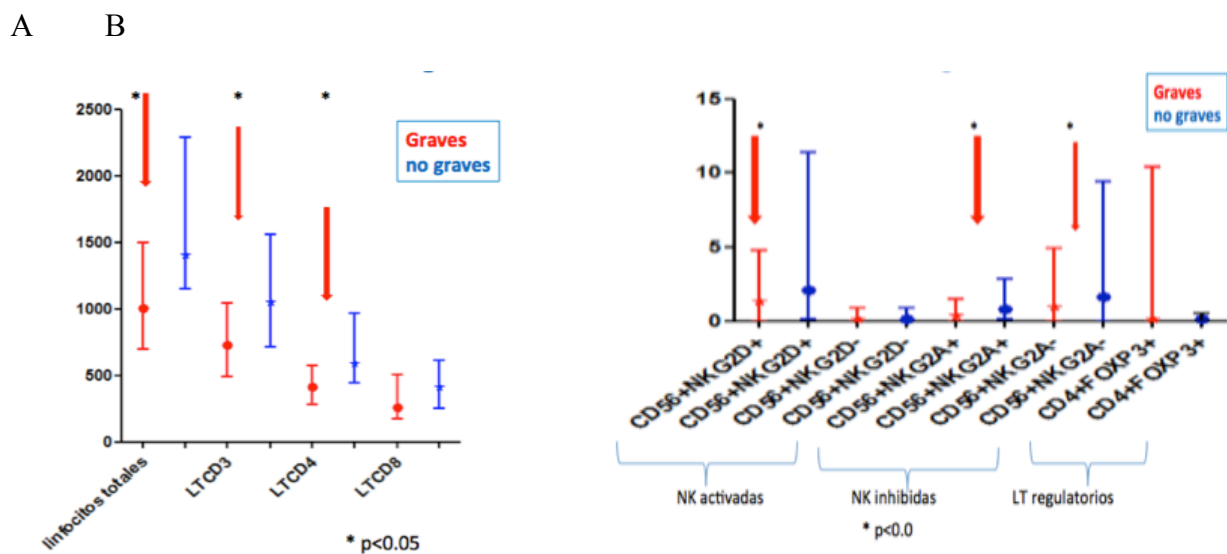
$p_{V/M}$: valor de p al comparar NAC viral con NAC mixta según parámetros de gravedad.

$p_{B/M}$: valor de p al comparar NAC bacterina con NACmixta según parámetros de gravedad.

Tabla N° 20 Resumen comparativo de las proporciones de fallecidos, ingresados a UCI o con oxigenoterapia entre adultos con NAC viral, bacteriana y mixta leves o no graves de acuerdo a la clasificación por PSI y CURB-65

| | PSI (I Y II leve) | CURB-65 (1 leve) | p | PSI(I,II y III No grave) | CURB-65 (1 y 2 No grave) | p |
|-------------------------------|-------------------|------------------|-------|---------------------------|--------------------------|-------|
| NAC Viral Fallecidos | 5,7% | 15,4% | 0,01* | 12,4% | 17,7% | 0,01* |
| NAC Viral UCI | 4,3% | 6,6% | 0,28 | 5,2% | 10,5% | 0,01* |
| NAC Viral Oxigenoterapia | 21,4% | 23,1% | 0,22 | 24,7% | 34,7% | 0,00* |
| NAC Bacteriana Fallecidos | 0% | 0% | 1 | 0% | 5,9% | 0,09 |
| NAC Bacteriana UCI | 0% | 2,1% | 1 | 4,8% | 11,8% | 0,16 |
| NAC Bacteriana Oxigenoterapia | 14,6% | 27,1% | 0,19 | 23,8% | 35,3% | 0,07 |
| NAC Mixta Fallecidos | 9,7% | 15,6% | 0,16 | 12,7% | 22,5% | 0,00* |
| NAC Mixta UCI | 6,5% | 8,9% | 0,67 | 14,5% | 19,7% | 0,14 |
| NAC Mixta Oxigenoterapia | 29% | 28,9% | 0,32 | 29,1% | 38% | 0,01* |

Figura 1: Recuento de Linfocitos , de células NK activadas e inhibidas y de Foxp3 en sangre de 70 adultos con NAC graves y no graves



A: Recuento de Linfocitos por mm³ en pacientes con NAC graves y no graves; B: Recuento de NK activadas e inhibidas junto con recuento de Foxp3 en pacientes con NAC graves y no graves, * con **p<0.0** (comunicado personal Luchsinger V)

Figura 2: Categorización de 516 adultos con NAC según la escala pronóstico PSI y fallecidos

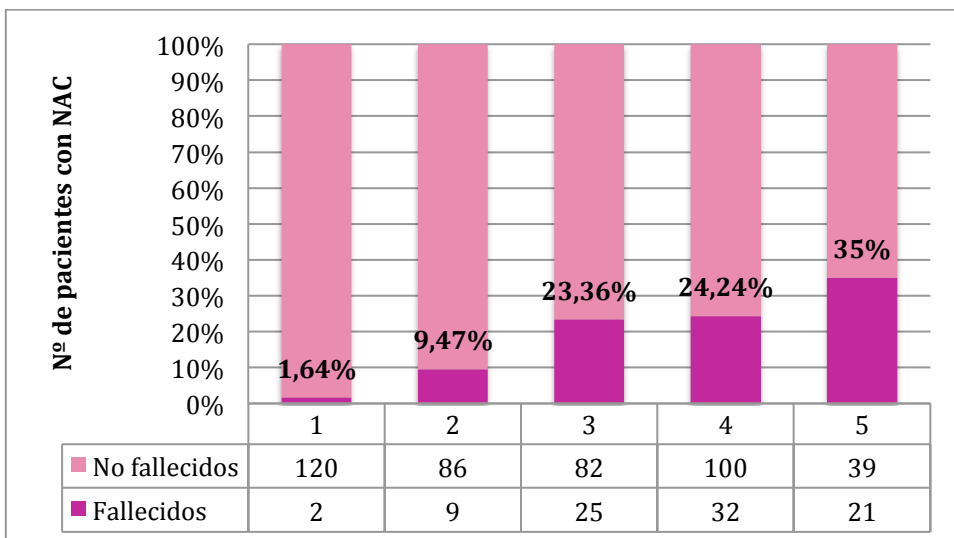


Figura 3: Categorización de 536 adultos con NAC según la escala pronóstico PSI e ingreso a UCI

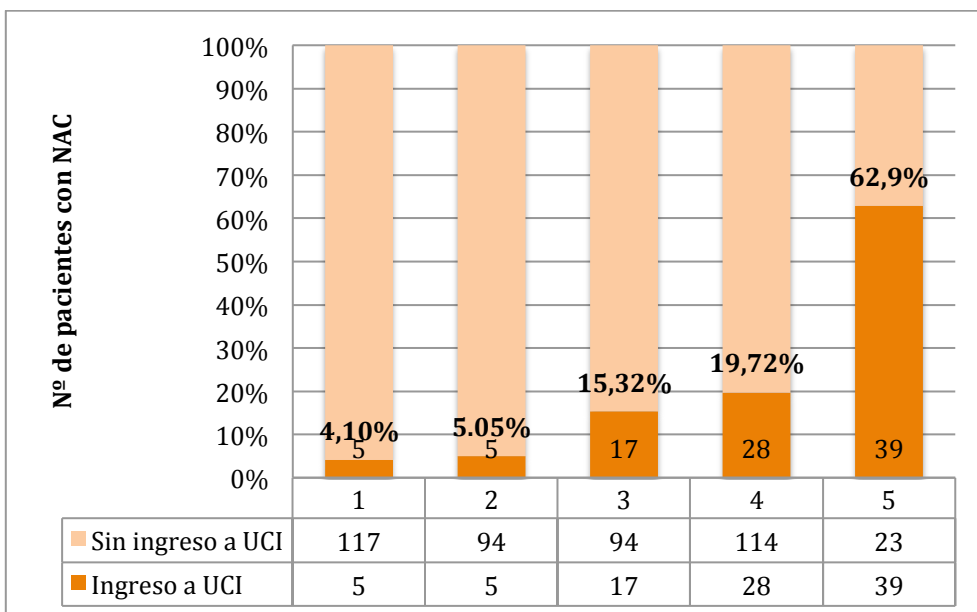


Figura 4: Categorización de 536 adultos con NAC según la escala pronóstico PSI y uso de oxigenoterapia.

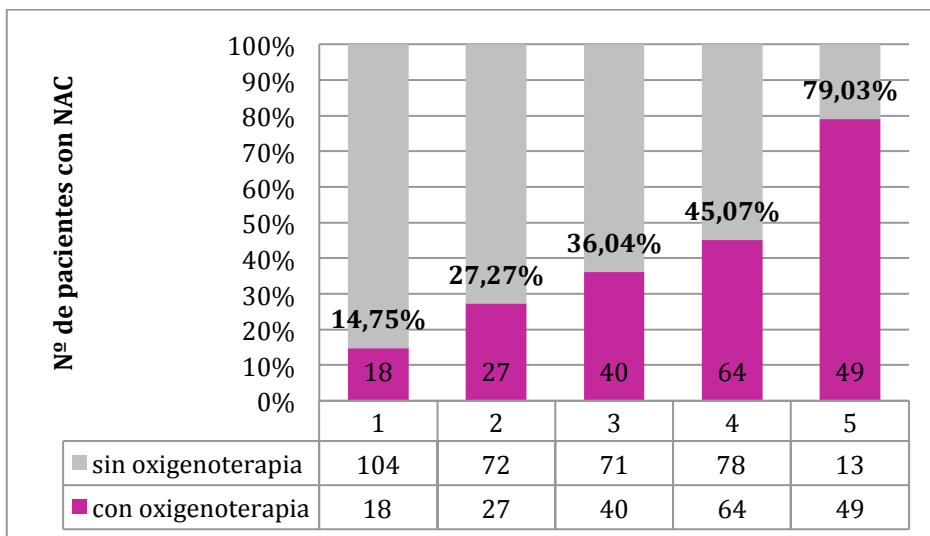


Figura 5: Categorización de 475 adultos con NAC según la escala pronóstico CURB-65 y fallecidos.

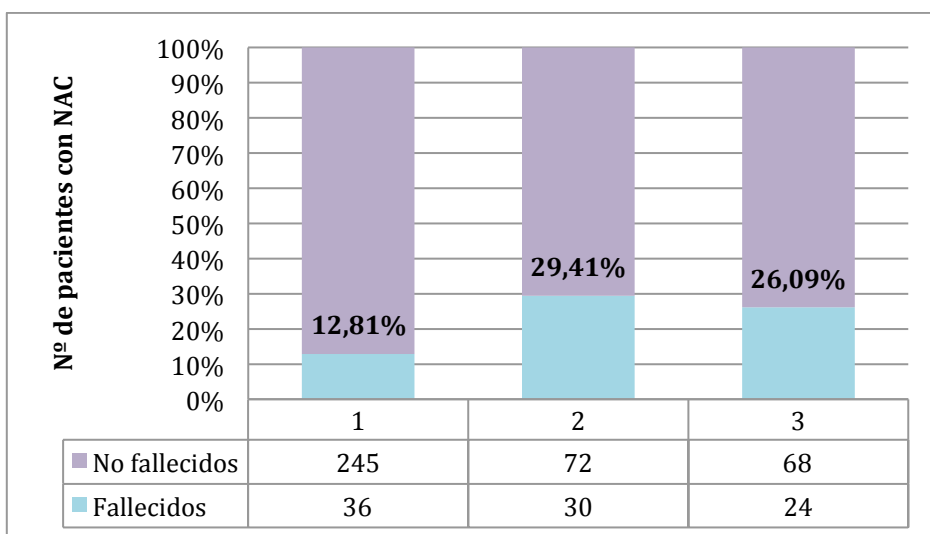


Figura 6: Categorización de 493 adultos con NAC según la escala pronóstico CURB-65 e ingreso a UCI.

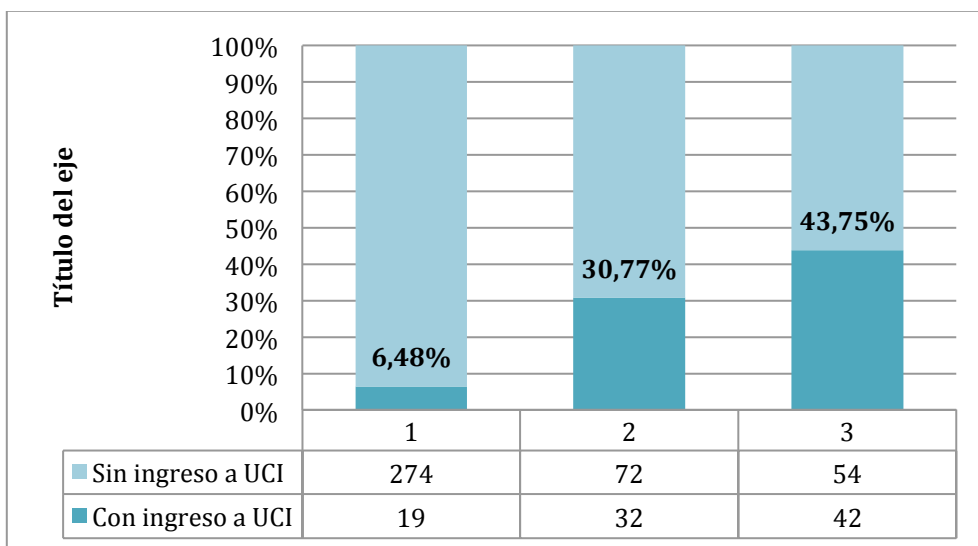


Figura 7: Categorización de 493 adultos con NAC según la escala pronóstico CURB-65 y uso de oxigenoterapia.

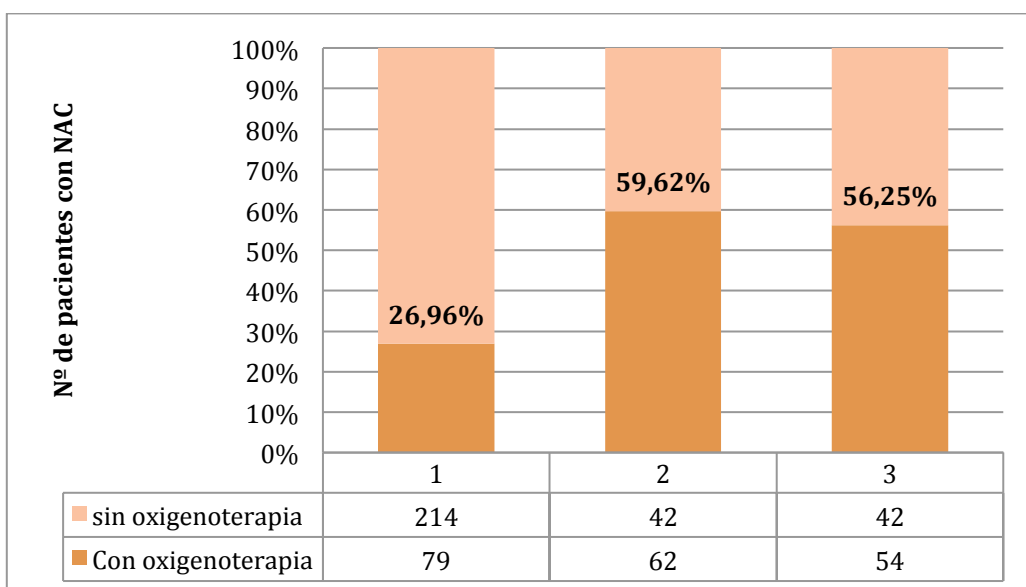


Figura 8 : Curva ROC de los factores inmunológicos y escalas pronósticas de gravedad PSI y CURB-65 prediciendo mortalidad en 556 adultos con NAC.

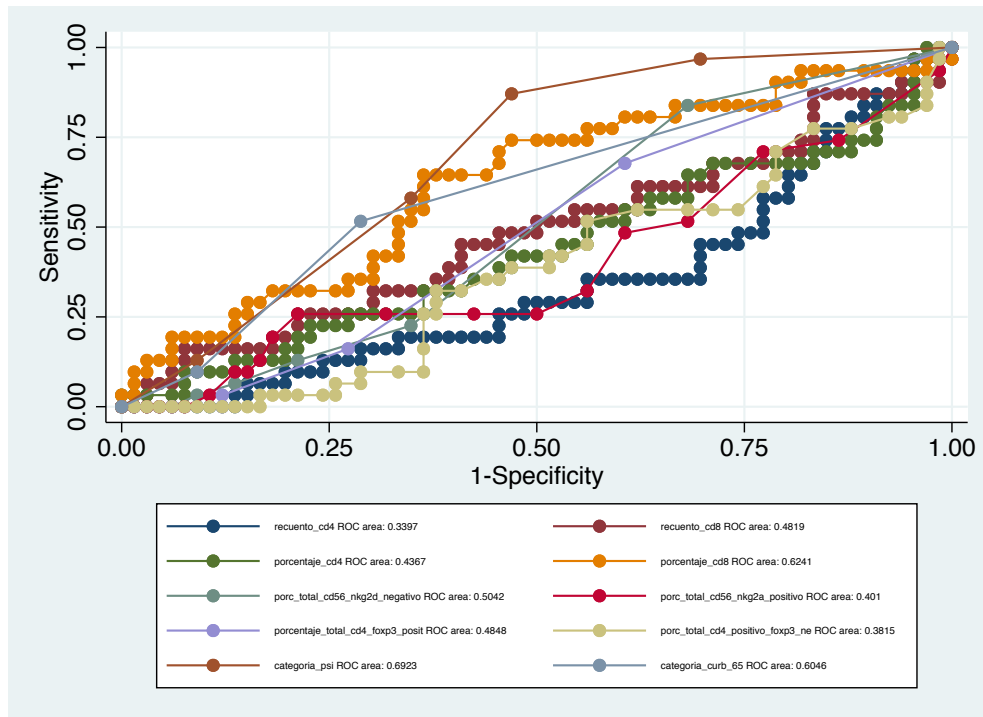


Figura 9: Curva ROC de PSI prediciendo mortalidad de 556 adultos con NAC

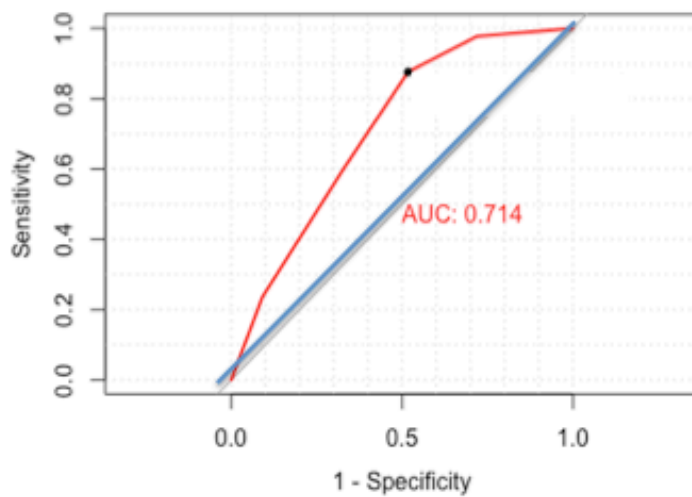


Figura 10: Curva ROC de CURB-65 prediciendo mortalidad de 556 adultos con NAC

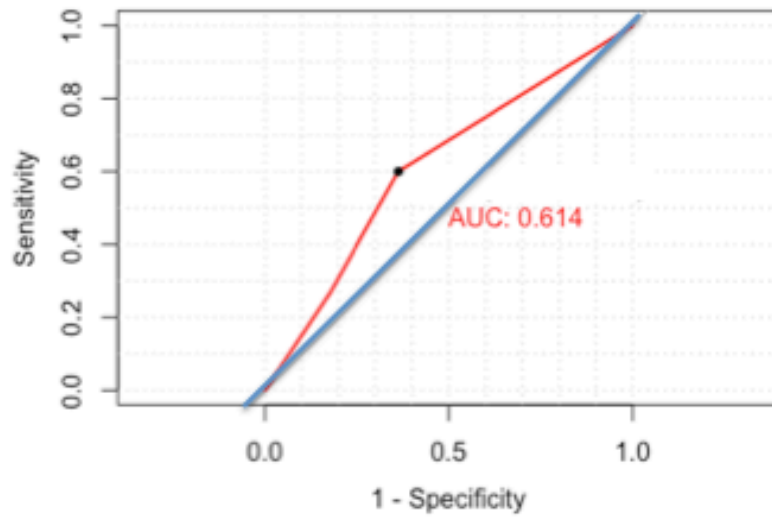


Figura 11: Curva ROC de porcentaje de CD8⁺ prediciendo mortalidad en 116 adultos con NAC

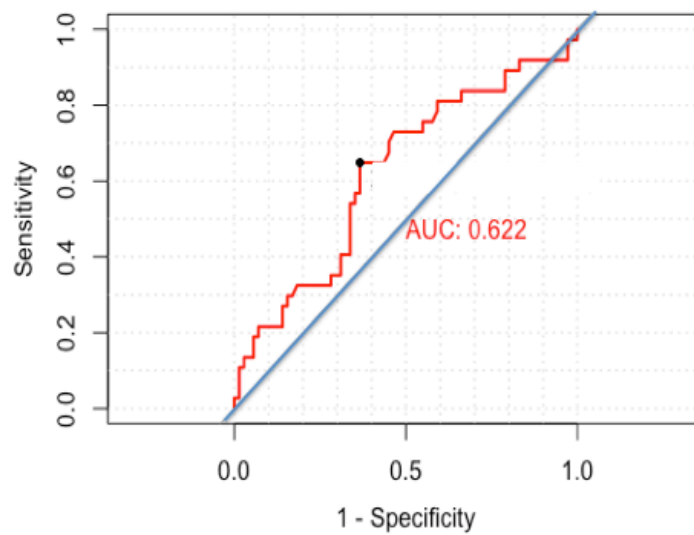


Figura 12: Curva ROC de recuento de plaquetas prediciendo mortalidad en 116 adultos con NAC

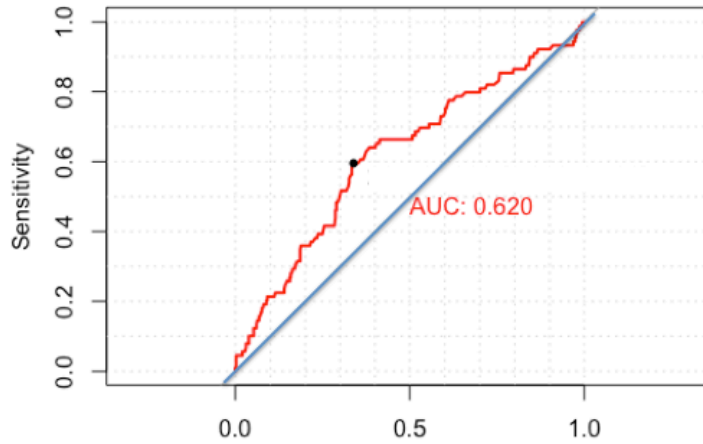


Figura 13: Curva ROC del recuento de células NK activadas prediciendo mortalidad en 119 adultos con NAC

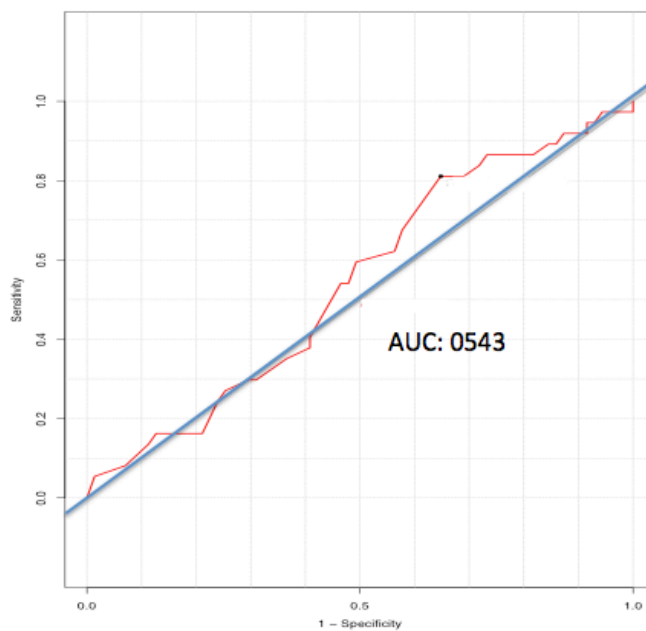


Figura 14: Curva ROC de los factores inmunológicos y escalas pronósticas de gravedad PSI y CURB-65 prediciendo UCI en 556 adultos con NAC

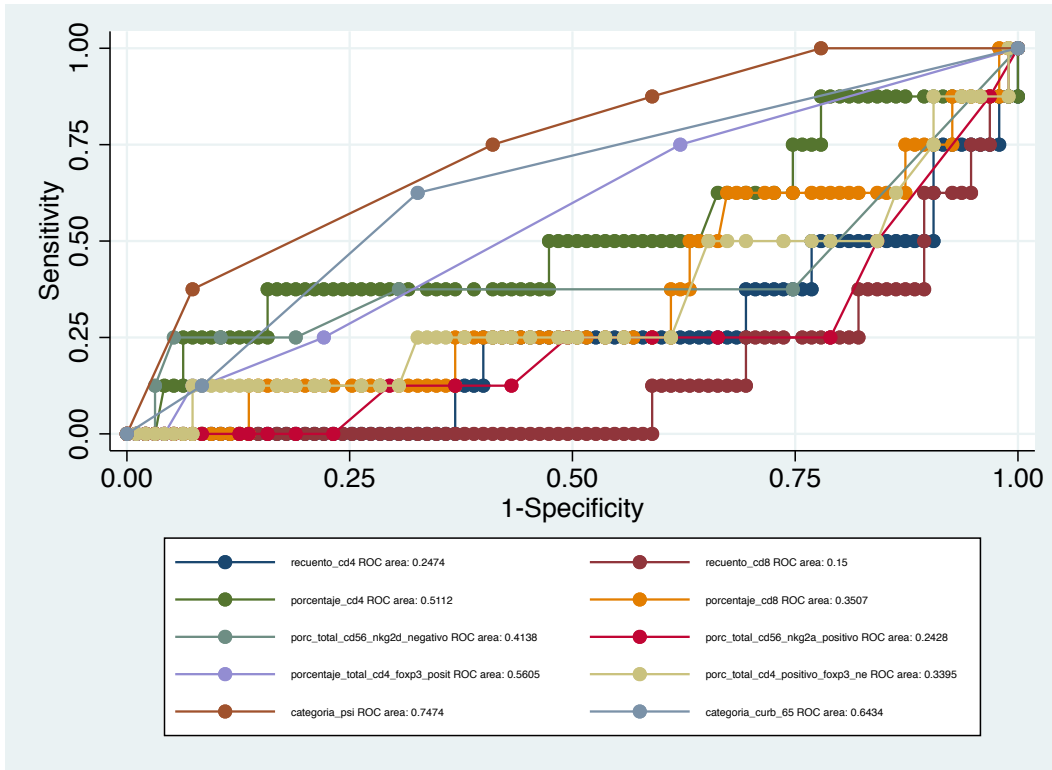


Figura 15: Curva ROC de la escala PSI prediciendo UCI en 556 adultos con NAC

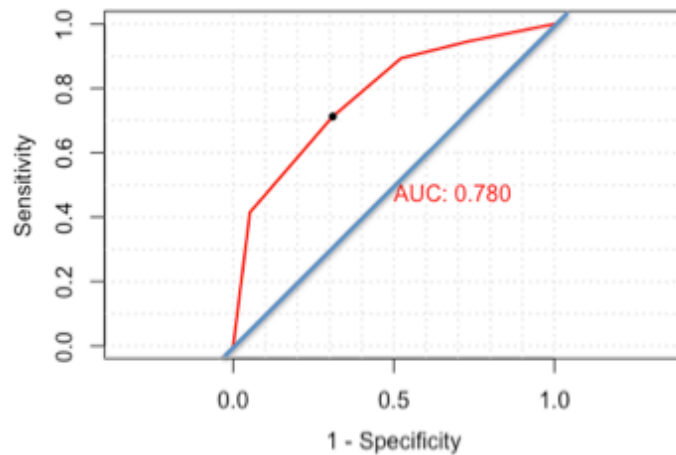


Figura 16: Curva ROC de la escala CURB-65 prediciendo UCI en 556 adultos con NAC

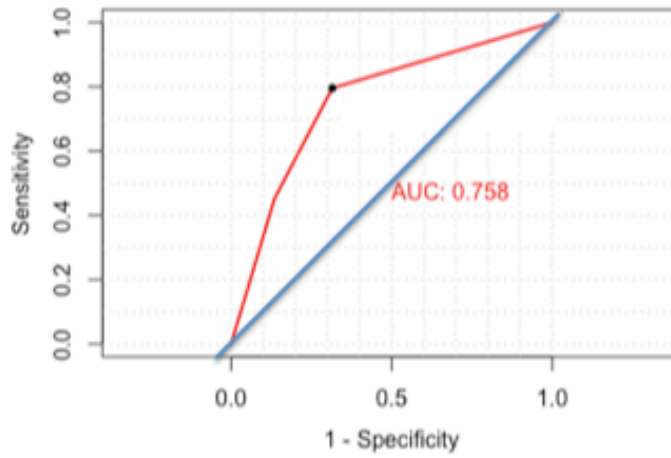


Figura 17: Curva ROC del porcentaje de FoxP3 prediciendo UCI en 115 adultos con NAC

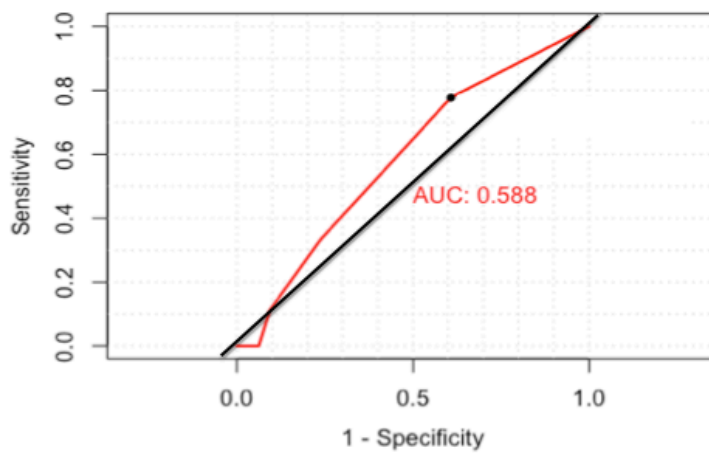


Figura 18: Curva ROC del porcentaje de linfocitos CD4⁺ prediciendo UCI en 116 adultos con NAC

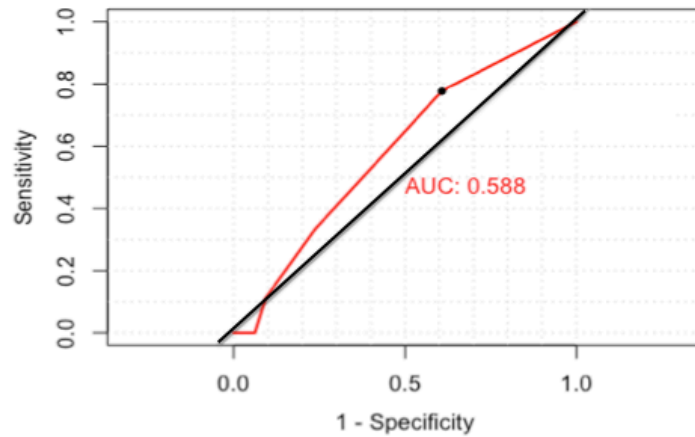


Figura 19: Curva ROC de los factores inmunológicos y escalas pronóstica de gravedad PSI y CURB-65 prediciendo oxigenoterapia en 556 adultos con NAC

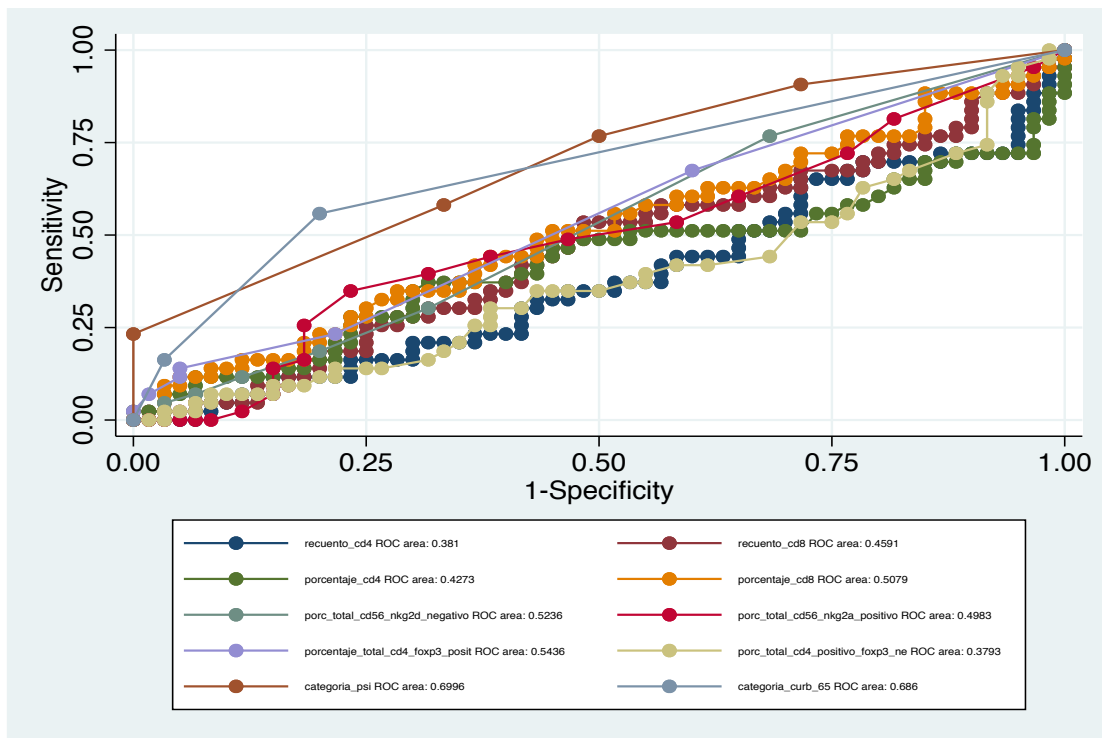


Figura 20: Curva ROC de la escala PSI prediciendo oxigenoterapia en 556 adultos con NAC

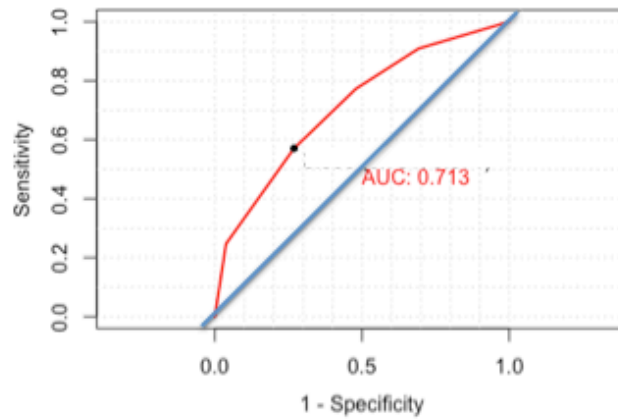


Figura 21: Curva ROC de la escala CURB-65 prediciendo oxigenoterapia en 556 adultos con NAC

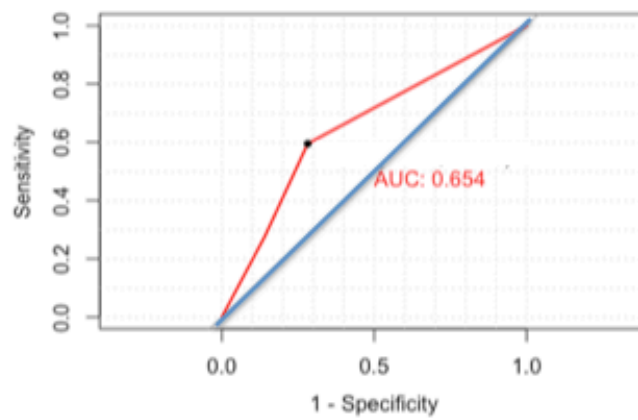


Figura 22: Curva ROC de Foxp3 prediciendo oxigenoterapia en 115 adultos con NAC

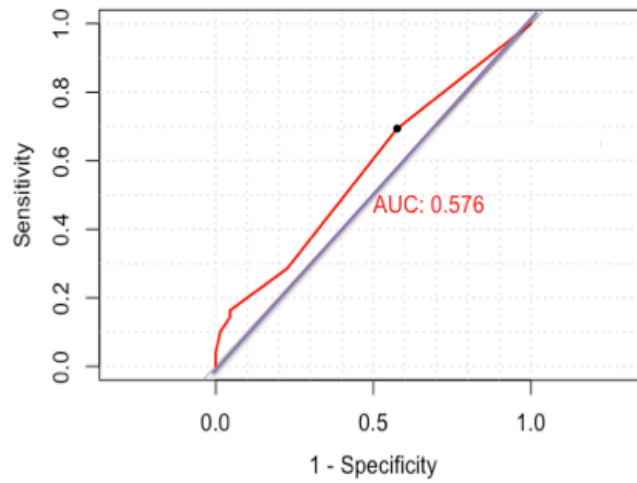


Figura 23: Curva ROC de linfocitos CD8⁺ prediciendo oxigenoterapia en 116 adultos con NAC

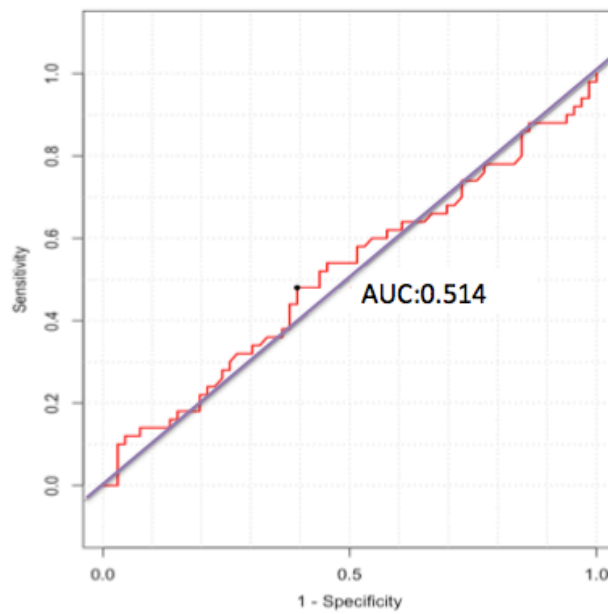


Figura 24: A.-Curva ROC de recuento de plaquetas incorporado como predictor de mortalidad en la escala pronóstica PSI; B.- Curva ROC de la escala PSI prediciendo mortalidad en 556 adultos con NAC.

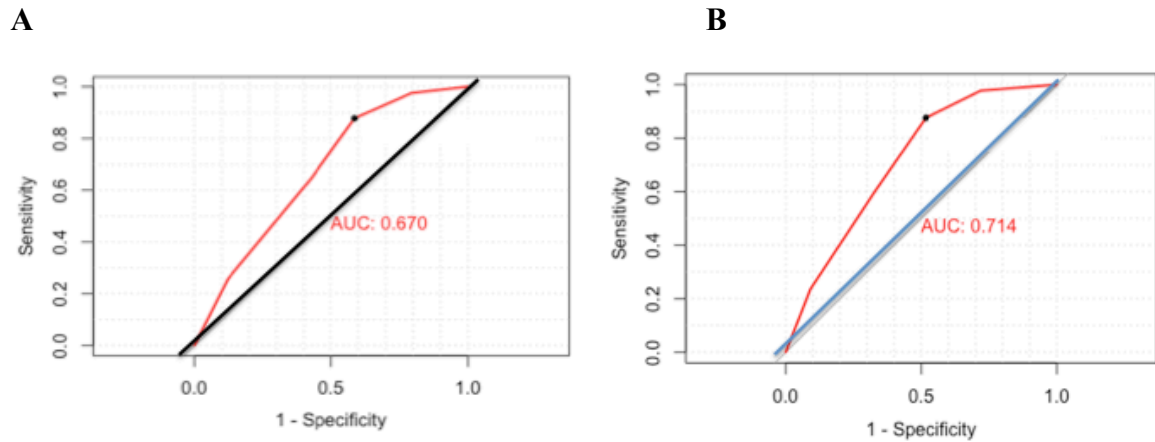


Figura 25: -Curva ROC de la escala pronóstica CURB-65 con (A) y sin (B) el recuento de plaquetas como predictor de mortalidad de 556 adultos con NAC

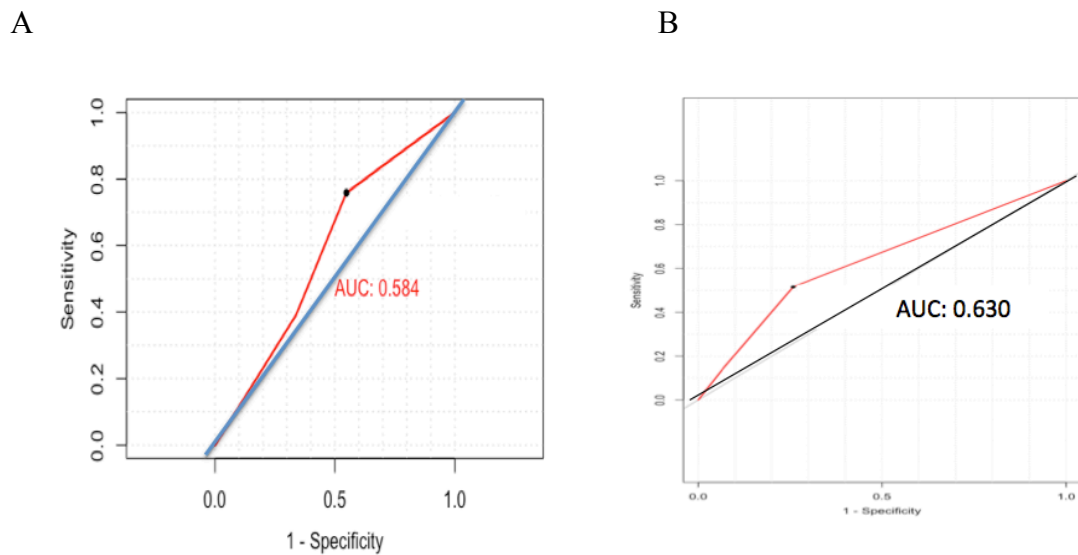
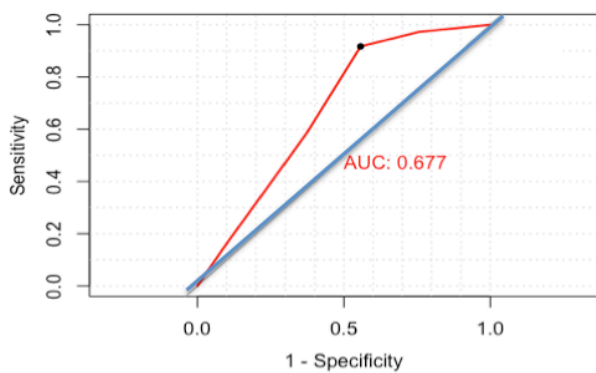


Figura 26: Curva ROC de la escala pronóstica PSI con (A) y sin (B) recuento de linfocitos CD8⁺ como predictor de mortalidad en 116 adultos con NAC

A



B

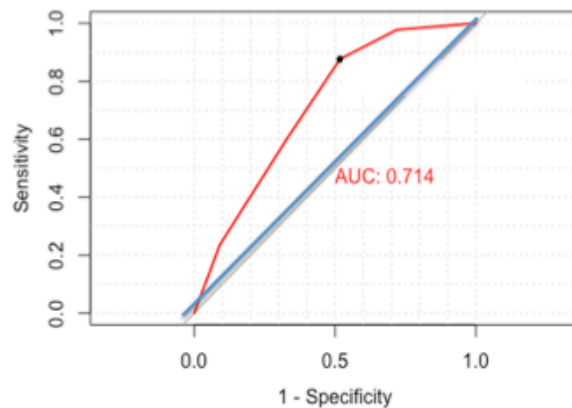
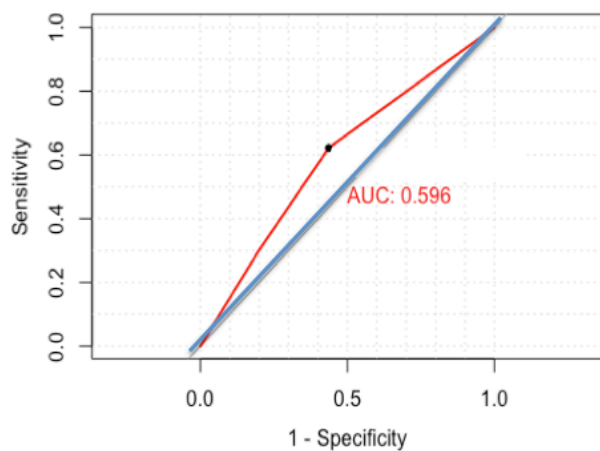


Figura 27 Curva ROC de la escala pronóstica CURB-65 con (A) y sin (B) recuento de linfocitos CD8⁺ como predictor de mortalidad en 116 adultos con NAC

A



B

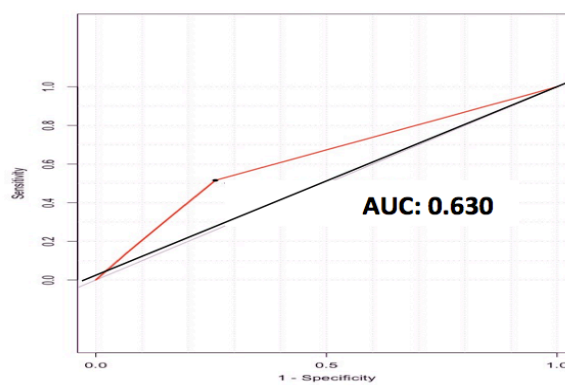
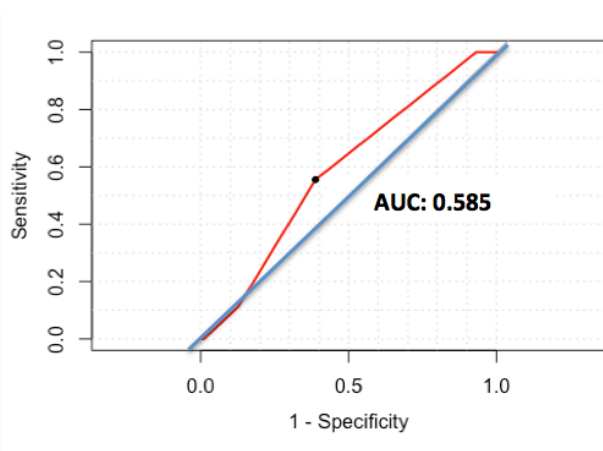


Figura 28: Curva ROC de la escala pronóstica PSI con (A) y sin (B) el porcentaje de linfocitos CD4⁺ como predictor de ingreso a UCI de 116 adultos con NAC

A



B

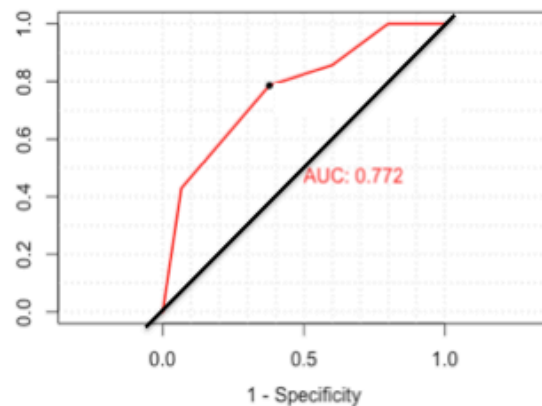
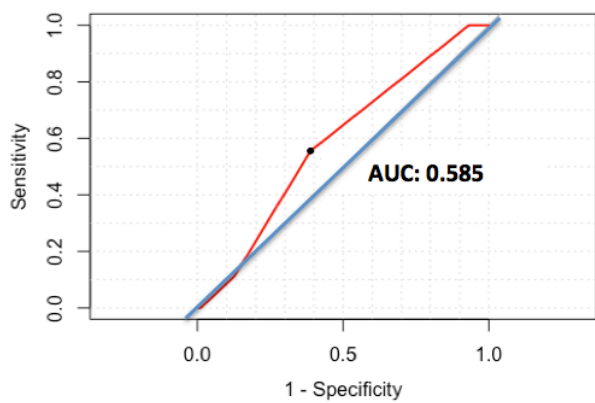


Figura 29: Curva ROC de la escala pronóstica CURB-65 con (A) y sin (B) el porcentaje de linfocitos CD4⁺ como predictor de ingreso a UCI de 116 adultos con NAC

A



B

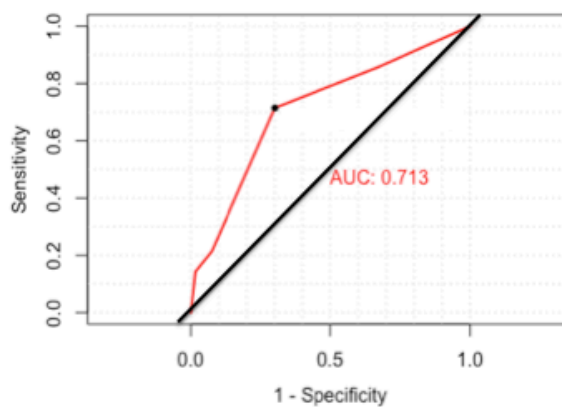


Figura 30 Curva ROC de la escala pronóstica PSI con (A) y sin (B) el porcentaje de linfocitos Foxp3⁺ como predictor de ingreso a UCI de 115 adultos con NAC

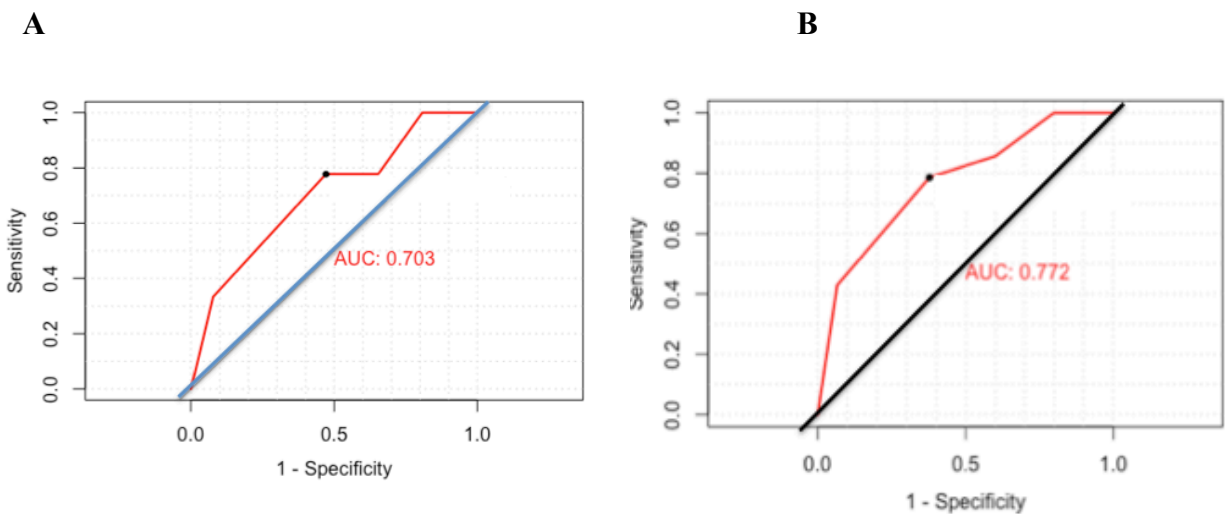


Figura 31 Curva ROC de la escala pronóstica CURB-65 con (A) y sin (B) el porcentaje de linfocitos Foxp3⁺ como predictor de ingreso a UCI de 115 adultos con NAC

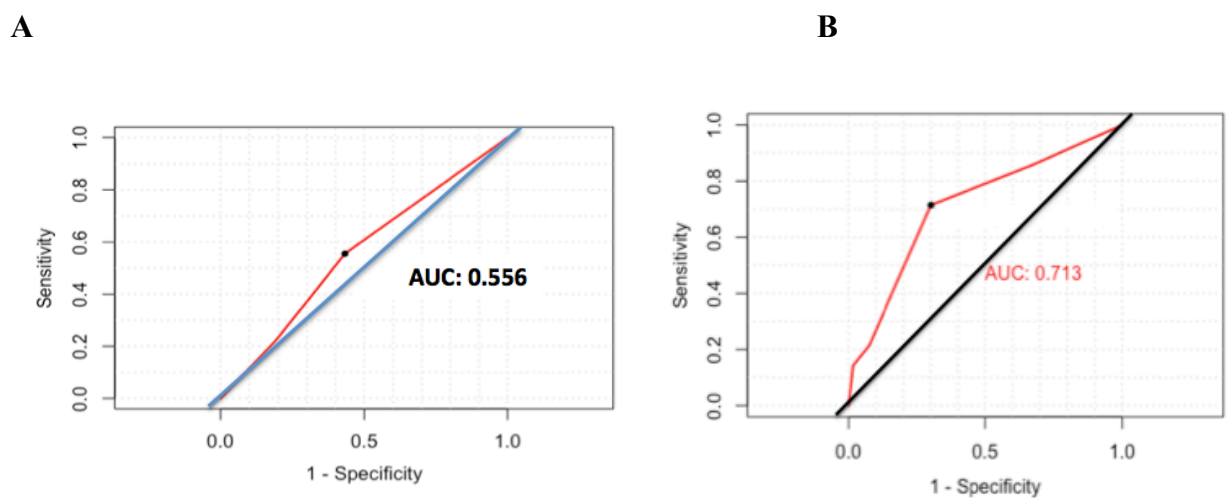


Figura 32 Curva ROC de la escala pronóstica PSI con (A) y sin (B) el porcentaje de linfocitos Foxp3^+ como predictor de requerimiento de oxígeno de 115 adultos con NAC

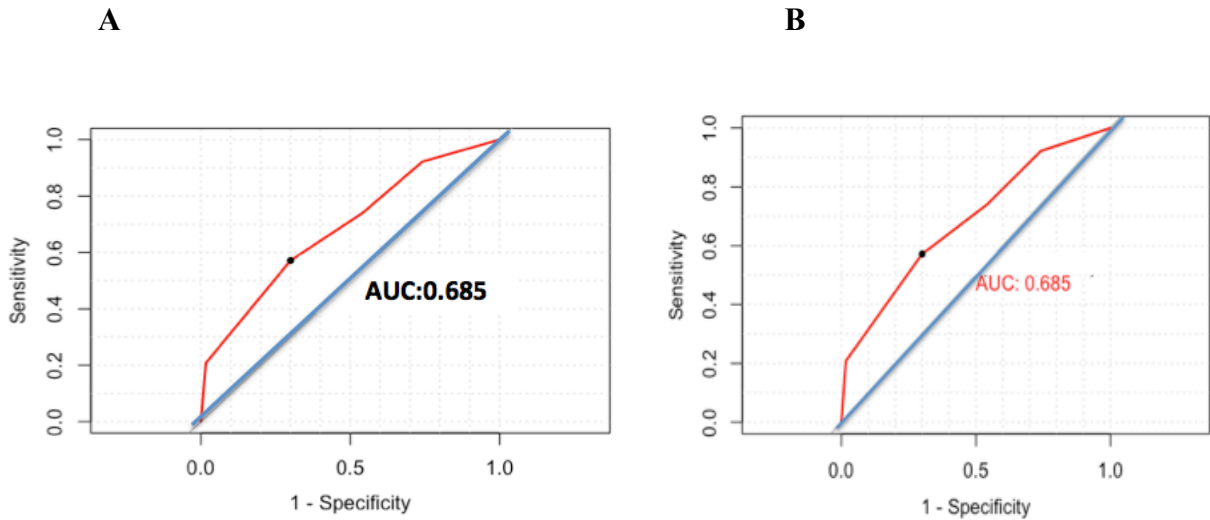


Figura 33 Curva ROC de la escala pronóstica CURB-65 con (A) y sin (B) el porcentaje de linfocitos Foxp3^+ como predictor de requerimiento de oxígeno de 115 adultos con NAC

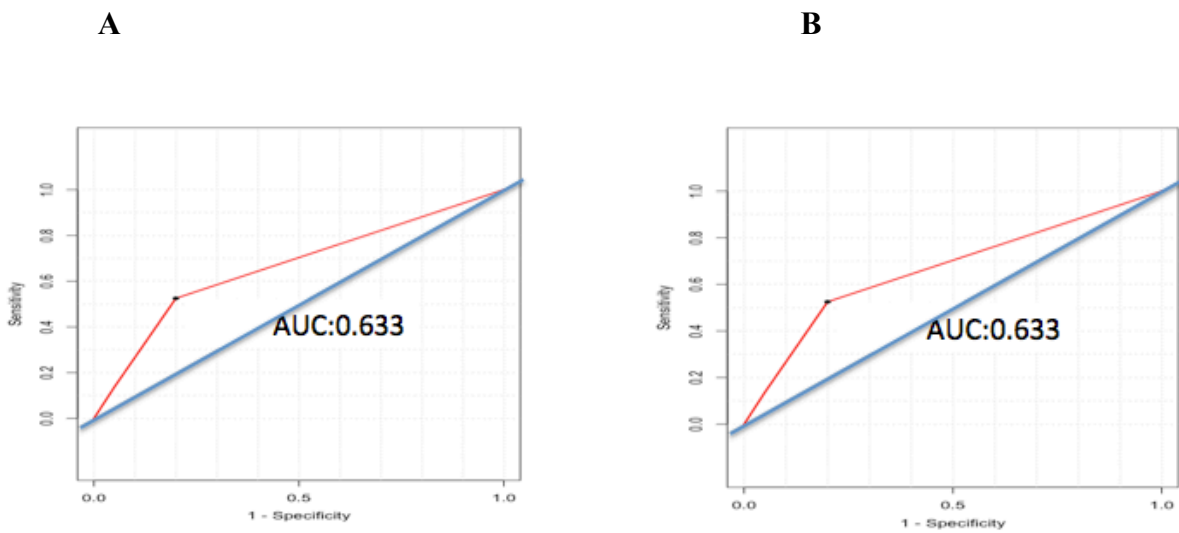


Figura 34 158 Adultos con NAC viral categorizados por PSI y fallecidos

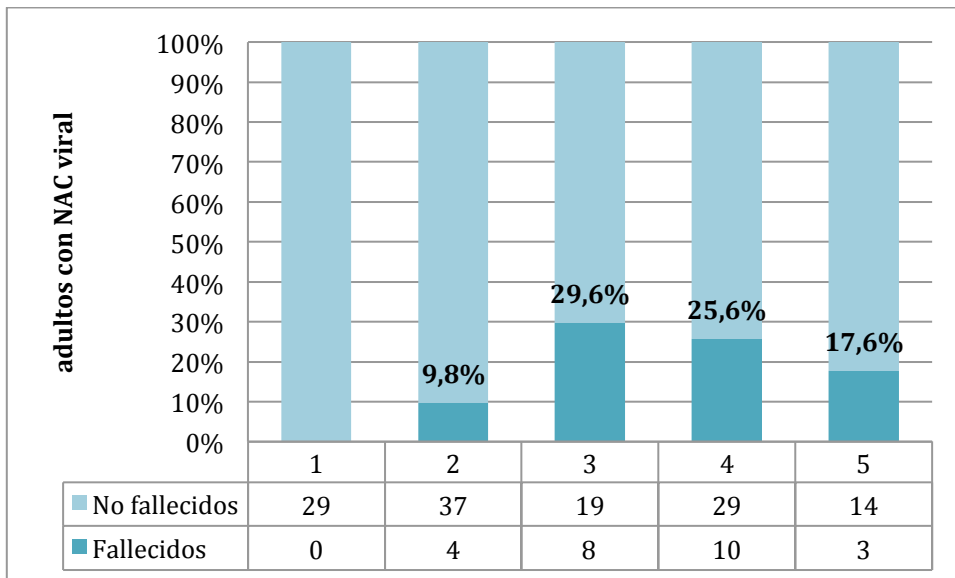


Figura 35 110 Adultos con NAC Bacteriana categorizados por PSI y fallecidos

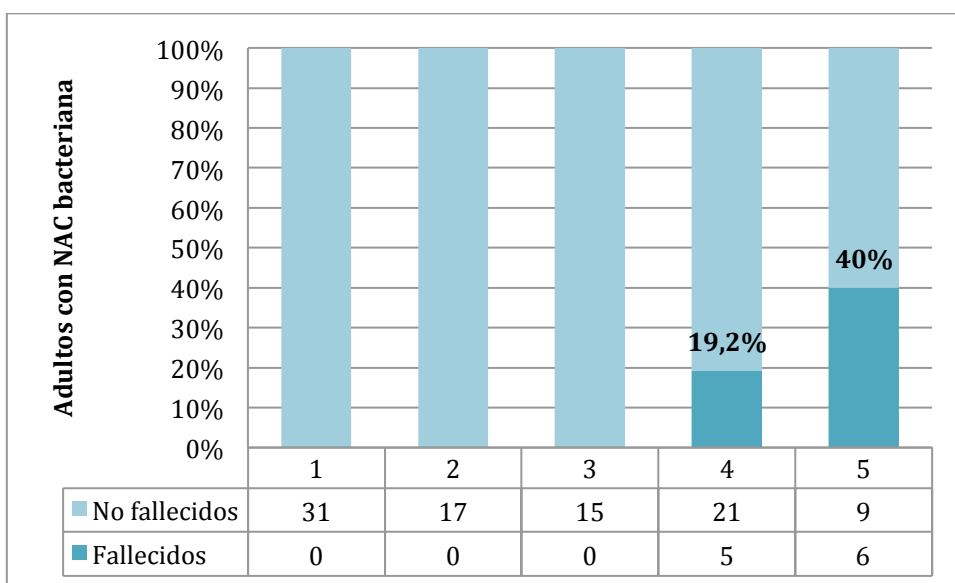


Figura 36 102 Adultos con NAC mixta categorizados por PSI y fallecidos

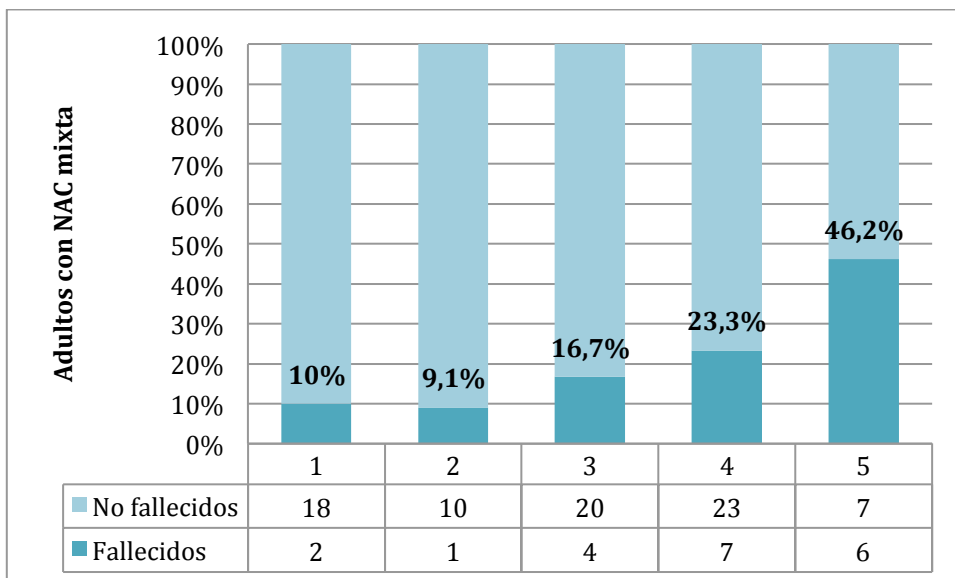


Figura 37 158 Adultos con NAC viral categorizados por PSI e ingreso a UCI

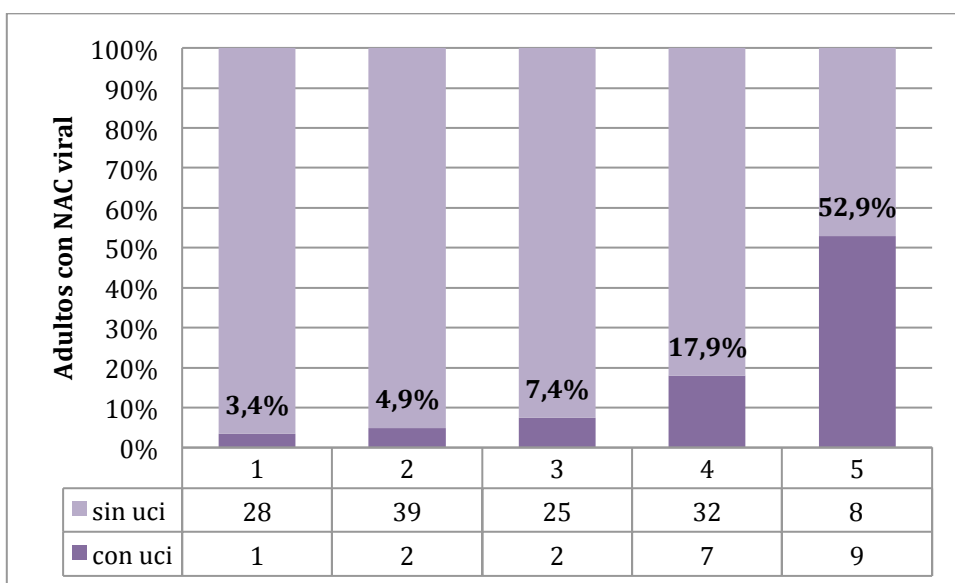


Figura 38 110 Adultos con NAC bacteriana categorizados por PSI e ingreso a UCI

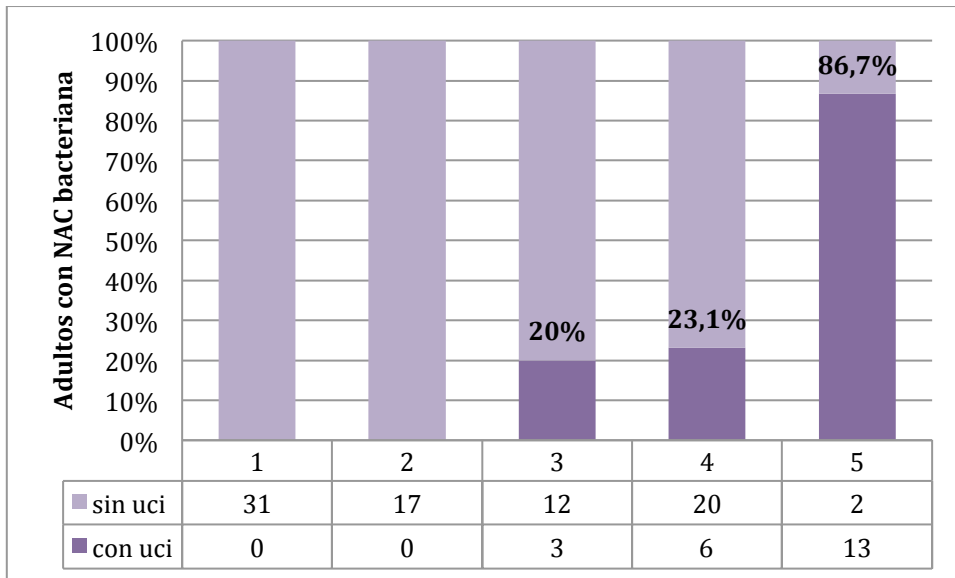


Figura 39 102 Adultos con NAC mixta categorizados por PSI e ingreso a UCI

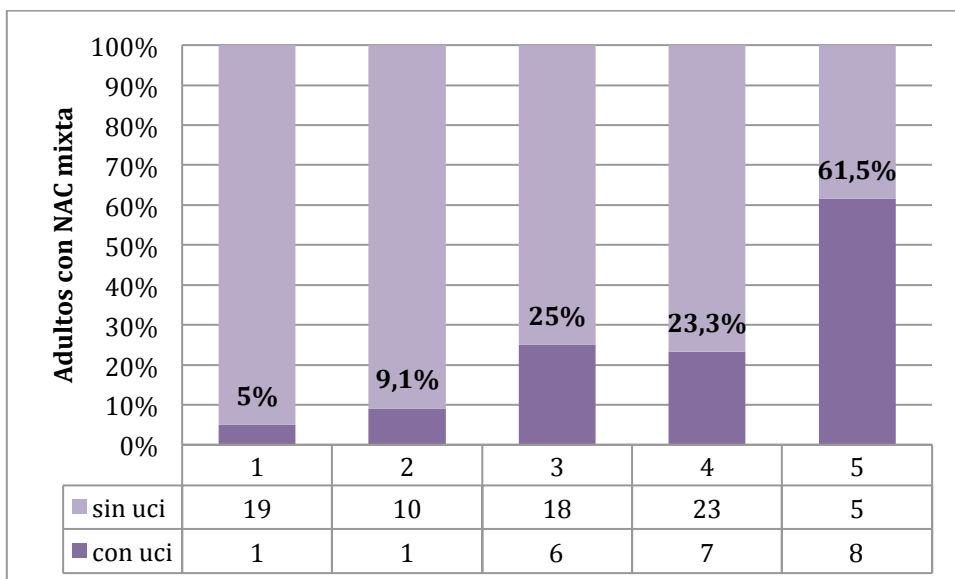


Figura 40 158 Adultos con NAC viral categorizados por PSI y oxigenoterapia

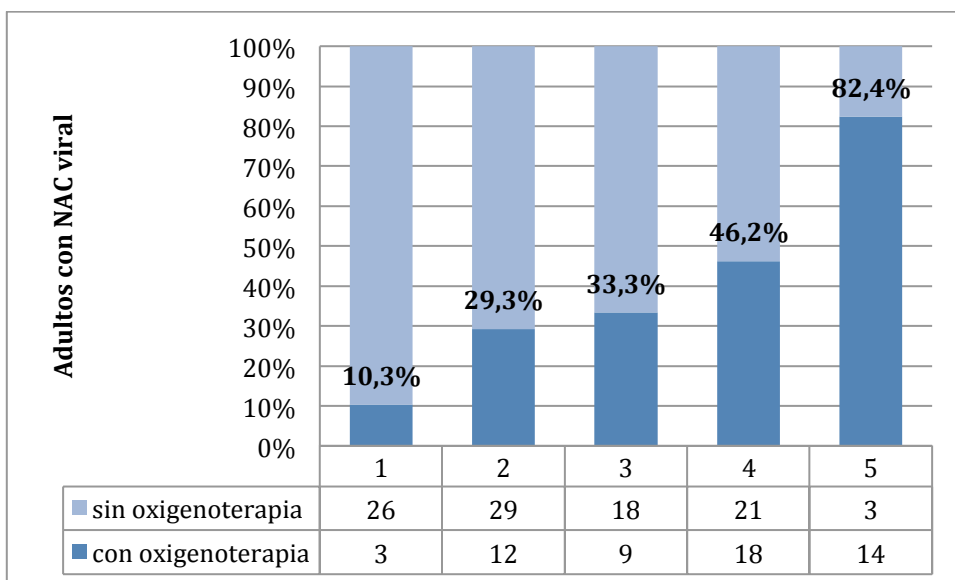


Figura 41 110 Adultos con NAC bacteriana categorizados por PSI y oxigenoterapia

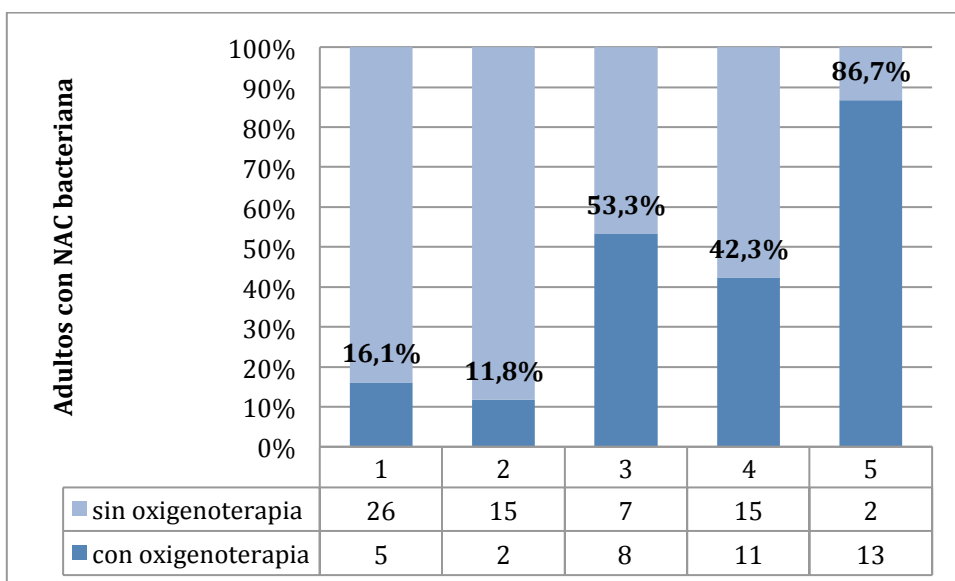


Figura 42 102 Adultos con NAC mixta categorizados por PSI y oxigenoterapia

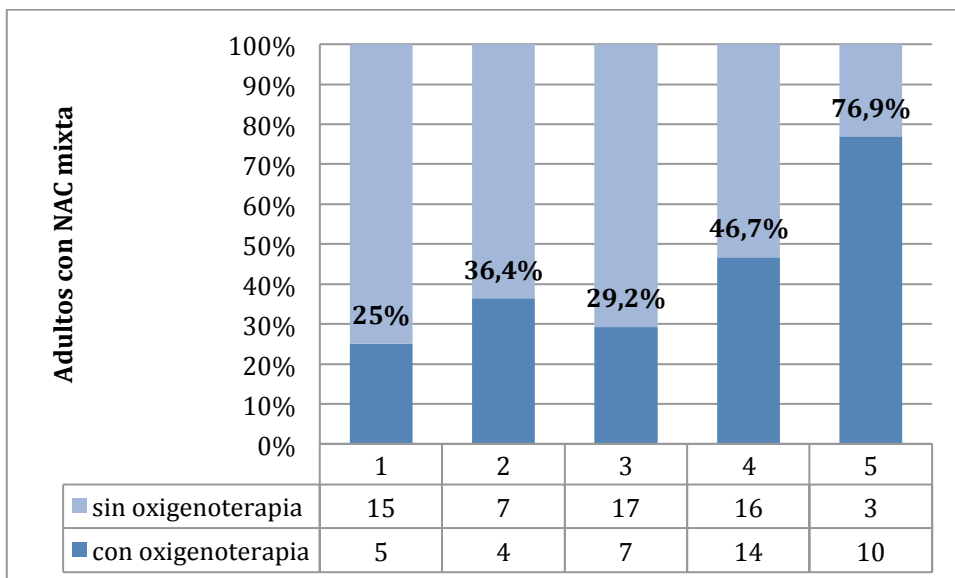


Figura 43 158 Adultos con NAC viral categorizados por CURB-65 y fallecidos

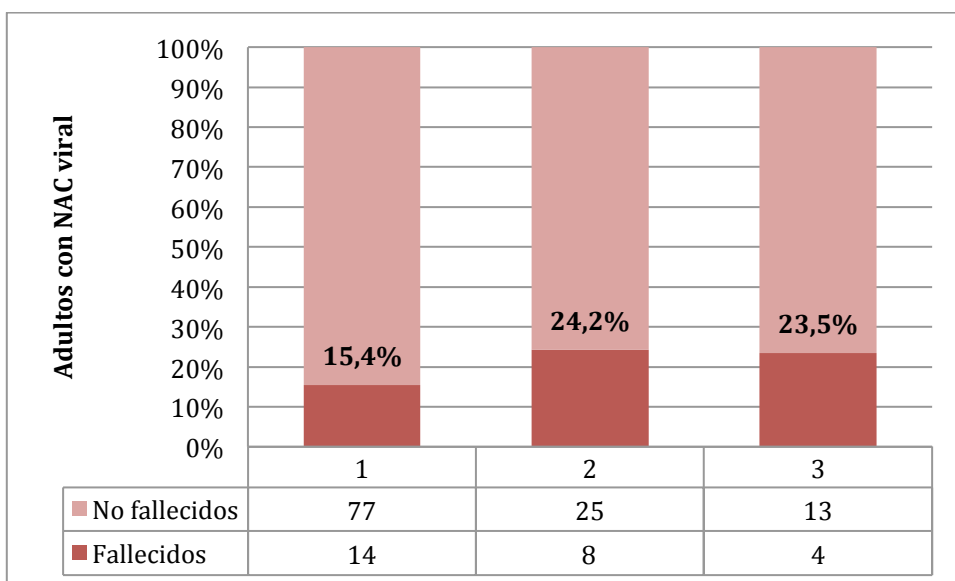


Figura 44 110 Adultos con NAC bacteriana categorizados por CURB-65 y fallecidos

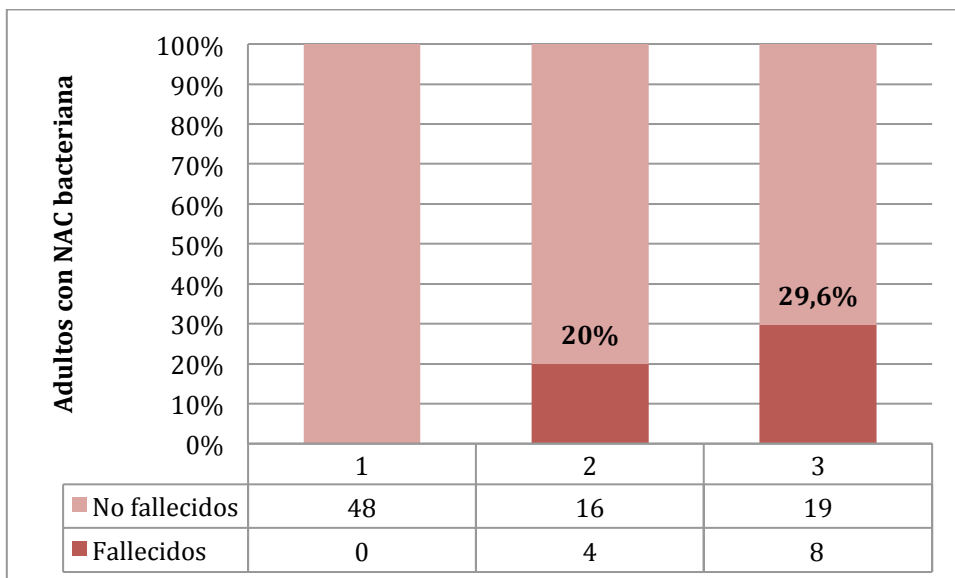


Figura 45 102 Adultos con NAC mixta categorizados por CURB-65 y fallecidos

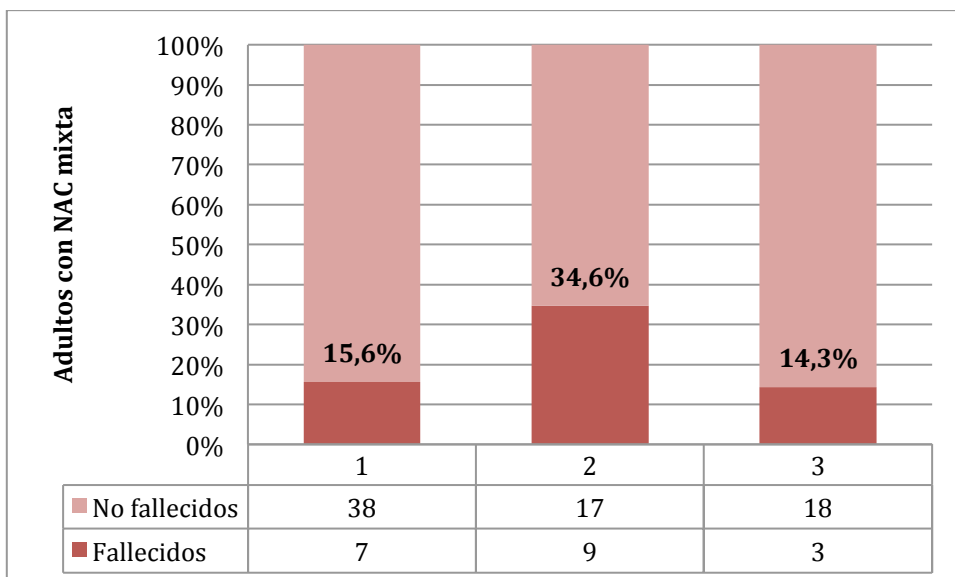


Figura 46 158 Adultos con NAC viral categorizados por CURB-65 y UCI

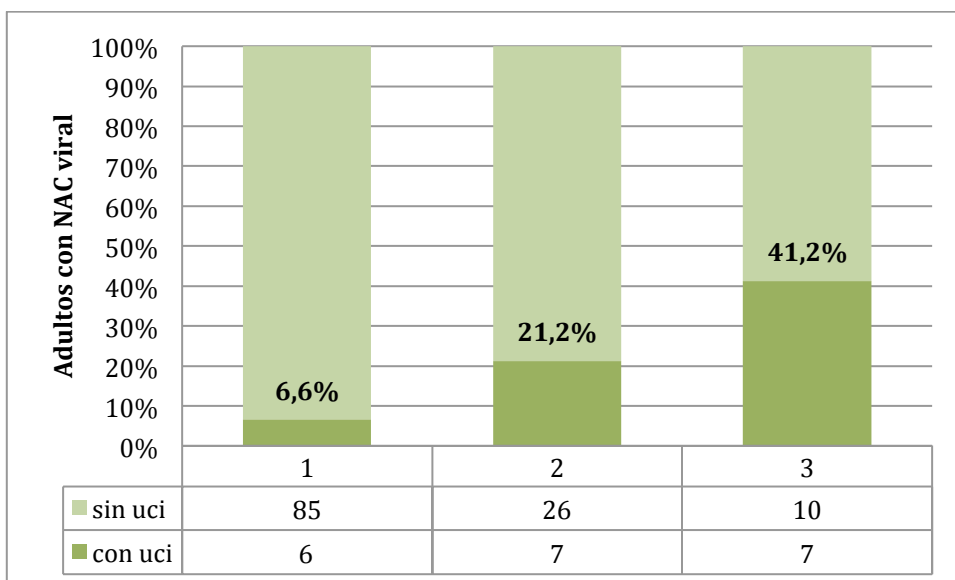


Figura 47 110 Adultos con NAC bacteriana categorizados por CURB-65 y UCI

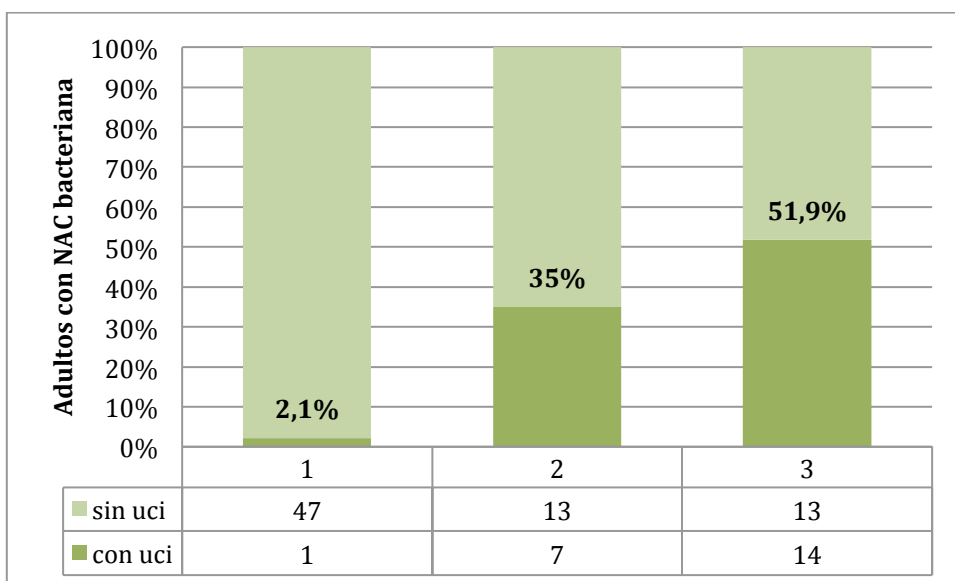


Figura 48 102 Adultos con NAC mixta categorizados por CURB-65 y UCI



Figura 49 158 Adultos con NAC viral Categorizados por CURB-65 y oxigenoterapia

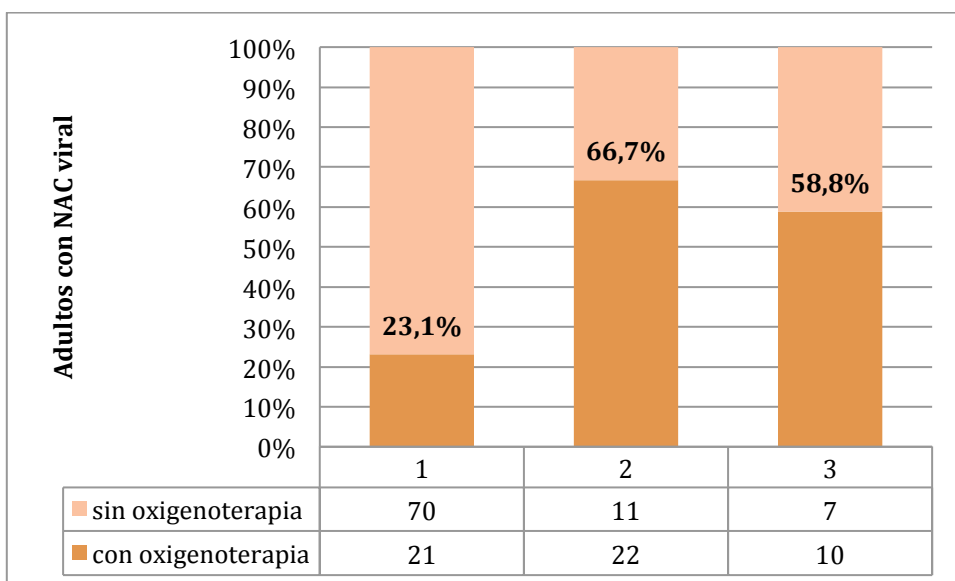


Figura 50 110 Adultos con NAC bacteriana Categorizados por CURB-65 y oxigenoterapia

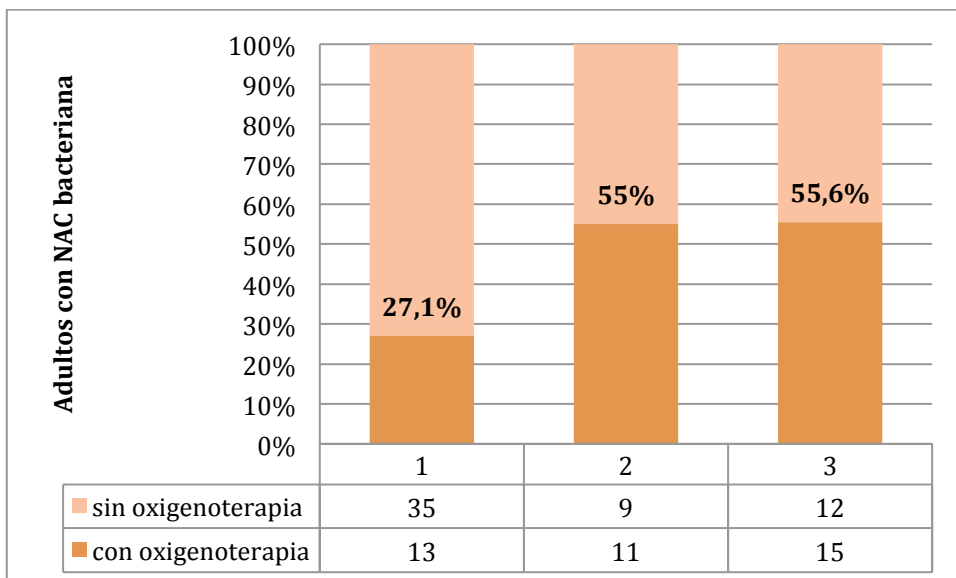
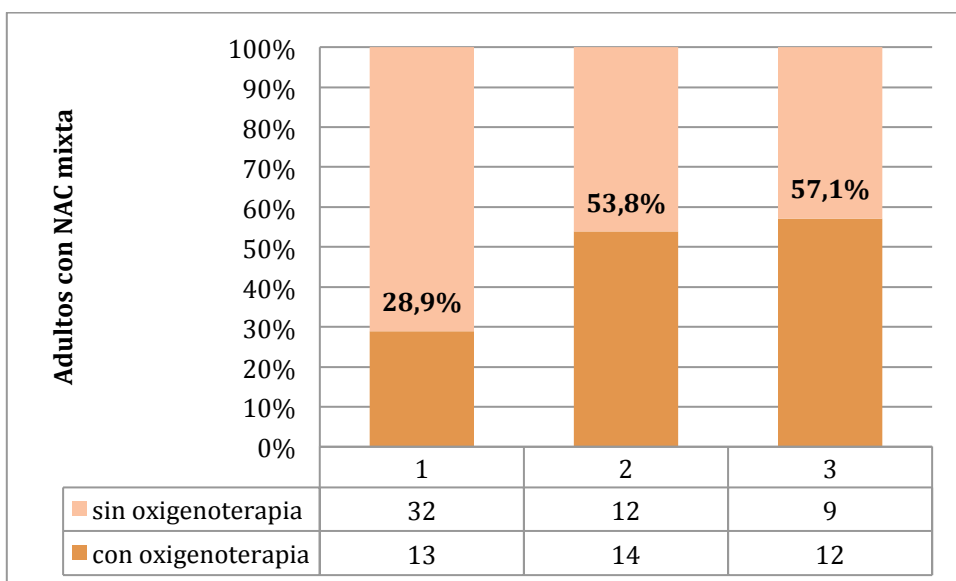


Figura 51 102 Adultos con NAC mixta categorizados por CURB-65 y oxigenoterapia



Bibliografía

1. Saldías F (2005) Resumen del Consenso Nacional: Manejo de la neumonía del adulto adquirida en la comunidad. *Rev Méd Chile* 133: 953-967.
2. Valdivia G (2005) Epidemiología de la neumonía del adulto adquirida en la comunidad
Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults. *Rev Chil Infect* 22: 11–17.
3. MINSAL (2011) Neumonía adquirida en la comunidad en adultos de 65 años y más.
Manejo ambulatorio. *Guías clínicas Minsal Chile* 1:25.
4. Saldías F (2017) Índices predictores de eventos adversos en el adulto inmunocompetente hospitalizado por neumonía neumocócica adquirida en la comunidad. *Rev Chil Infect* 28: 303–309.
5. Martín AA, Moreno-Pérez D, Alfayate S, Couceiro J.A, García M.L, Korta J y Martínez MI, Muñoz C, Obando I, Perez G (2011) Etiología y diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad y sus formas complicadas. *An Pediatr España* 76(3):162e1-162e18.
6. Saldías F (2014) Evaluación y Manejo de la neumonía del adulto adquirida en la comunidad. *Rev. Med. Clin Condes Chile* 25:553–564.
7. Franco J (2017) Community-Acquired Pneumonia. *Chest USA* 93: 43–48.
8. Wang K, Xi W, Yang D, Zheng Y, Zhang Y, Chen Y, Tian G, An S, Li X, Fucheng A, Du J, Hu K, Cao J, Ren L, Huang F, Gao Z (2017) Rhinovirus is associated with severe adult community-acquired pneumonia in China. *J Thorac. Dis* 9:4502–4511.

9. Musher D, Abers M, Bartlett J (2017) Evolving Understanding of the Causes of Pneumonia in Adults, With Special Attention to the Role of Pneumococcus. *Clinical Infectious Diseases* 65: 1731-1744.
10. Luchsinger V, Ruiz M, Zunino E, Martínez M, Machado C, Piedra P, Fasce R, Ulloa MT, Fink M, Lara P, Gebauer M, Chávez F, Avendaño F (2013) Community-acquired pneumonia in Chile: The clinical relevance in the detection of viruses and atypical bacteria. *Thorax* 68:1000–1006.
11. McCullers J (2014) The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. *Nat Rev* 12: 252-262.
12. Wunderink R.(2017) Community-acquired pneumonia..En *Infectious Diseases*. Cohen J, Powderly W, Opal S (ed). Elsevier eBooks; pp 251-257.
13. Prina E, Ranzani O, Torres A (2015) Community-acquired pneumonia. *Lancet Respir. Med* 386:1097-1108.
14. Boe D, Boule L, Kovacs E. (2016) Innate immune responses in the ageing lung *Clinical and Exp Immunology* 187: 16–25.
15. Shaddock E. (2016) How and when to use common biomarkers in community-acquired pneumonia. *Pneumonia* 8:17.
16. Prasso j, Deng j. (2017) Postviral Complications: Bacterial Pneumonia. *Clin Chest Med* 38(1): 127–138.
17. Bian L, Bi Y, Zhou S, Chen Z, Wen J, Shi J, Mao L, Wang L (2017) T cell responses in senior patients with community- acquired pneumonia related to disease severity. *Exp Cell Research* 361(1): 56-62.

18. Lloyd C, Marsland B. (2017) Lung Homeostasis: Influence of Age, Microbes, and the Immune System. *Immunity review* 46: 549-561.
19. Siljan W, Holter J, Nymo S, Husebye E, Ueland T, Aukrust P, Mollnes T, Heggelund L (2018) Cytokine responses, microbial aetiology and short-term outcome in community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Invest* 48:e12865.
20. Saldías F, Farías G, Villarroel L, Valdivia C, Mardóñez J, Díaz A. (2004) Development of an instrument to assess the severity of community acquired pneumonia among hospitalized patients. *Rev Med Chil* 132: 1037–1046 .
21. Riquelme R, Riquelme M, Rioseco M, Gomez V, Gil R, Torres A (2006) Etiología y factores pronósticos de la neumonía adquirida en la comunidad en el adulto hospitalizado, Puerto Montt, Chile. *Rev Med. Chil* 134:597–605.
22. Díaz A, Fuentes G, Couble B, Uribe R, Mercado G, Soza A, Barría P, Dreyse J, Saldías F . (2005) Etiología de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos hospitalizados en Santiago, Chile: implicancias para las guías clínicas. *Rev. Chil enfermedades Respir* 21: 23–32.
23. Torres A, Barberán J, Falguera M, Menéndez R, Molina J, Olaechea P, Rodríguez A. (2013) Guía multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin Barc* 140(5): 223e1- 223e19.
24. Ewig S, de Roux A, Bauer T, García E, Mensa J, Niederman M, Torres A. (2004) Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. *Thorax* 59: 421–427.

25. Shehata M, Sileem A, Shahien N. (2017) Prognostic values of pneumonia severity index, CURB-65 and expanded CURB-65 scores in community-acquired pneumonia in Zagazig University Hospitals. *Egypt. J Chest Dis Tuberc* 66: 549–555.
26. Tongo MA, S y RA. (2017) The Relation of Nutritional Assessment and Pneumonia Severity Index among Elderly Patients with Community Acquired Pneumonia Admitted at Cardinal Santos Medical Center *J. Nutr Diet Suppl* 1(1): 102.
27. Frenzen F, Kutschan U, Meiswinkel N, Schulte-Hubbert B, Ewig S, Kolditz M. (2017) Admission lactate predicts poor prognosis independently of the CRB/CURB-65 scores in community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 1-21.
28. Capelastegui A, España P, Quintana JM, Areitio I, Gorordo I, Egurrola M, Bilbao A (2006) Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 27: 151–157.
29. Madhu, S. Augustine S, Kumar Y, Kauser M, Kumar S, Jayaraju B (2017) Comparative study of CURB-65, Pneumonia Severity Index and IDSA/ATS scoring systems in community acquired pneumonia in an Indian tertiary care setting. *Int J Adv Med* 4: 693.
30. Bermejo-Martin J. F, Almansa R, Martin-Fernandez M, Menendez R, Torres, A (2017) Immunological profiling to assess disease severity and prognosis in community-acquired pneumonia. *Lancet Respir Med* 5: e35–e36.
31. Voiriot G, Visseaux B, Cohen J, NguyenL, Neuville M, Morbieu C, Burdet C, Radjou A, Lescure F, Smoning R, Armand-Lefèvre L, Mourvillier B, Yazdanpanah Y, Soubirou JF, Ruckly S, Houhou-Fidouh N, Timsit JF (2016) Viral-bacterial coinfection affects the presentation and alters the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Critical Care* 20:375.

32. Shen F, Wang S, Ho T, Liu C. (2017) Clinical features of community acquired adenovirus pneumonia during the 2011 community outbreak in Southern Taiwan: role of host immune response. *BMC Infect Dis* 17(1): 196.
33. Lee J, Hwang S, Kim K, Hwan Jo Y, Lee J, Kim J y cols. (2014) Bacteremia prediction model using a common clinical test in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Emerg Med* 32:700–704.
34. Seyoum M, Enawgaw B y Melku M. (2018) Human blood platelets and viruses: defense mechanism and role in the removal of viral pathogens. *Thromb J* 16:1-6.
35. Anderson R y Feldman C. (2017) Mechanisms of platelet activation by the pneumococcus and the role of platelets in community-acquired pneumonia. *J Infect* 75:473- 485.