

**SIPIA-CT: STROKE INDUCED PNEUMONIA IN ANDALUCIA:
DETECCIÓN Y VALIDACIÓN DE MARCADORES CLÍNICO -
BIOLÓGICOS DE NEUMONÍA ASOCIADA AL ICTUS.**



Elena Zapata Arriaza

**Trabajo presentado para optar al grado de Doctor por la
Universidad de Sevilla**

Sevilla, 2020



AGRADECIMIENTOS

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008744e2000019363

CSV

GEISER-3d3c-cb25-4145-4e59-88da-4844-e64e-bca9

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

15/05/2020 11:38:02 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



*La flexibilidad, la resistencia, y la incertidumbre,
esa especie de aventura, están en nuestro sistema nervioso,
forman parte de la vida”.*
Oliver Sacks

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008744e2000019363

CSV

GEISER-3d3c-cb25-4145-4e59-88da-4844-e64e-bca9

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

15/05/2020 11:38:02 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	7-8
ABREVIATURAS.....	9-10
INTRODUCCIÓN.....	12-40
1.Ictus isquémico: Datos generales y epidemiología.....	12-13
2.Morbilidad asociada al ictus.....	13-14
3.Neumonía asociada al ictus (NAI): Aspectos generales.....	14-15
3.1. Terminología	
3.2. Epidemiología e importancia	
4.Fisiopatología: de la teoría de la aspiración a la inmunodepresión inducida por el ictus.....	15-19
4.1. Teoría de la aspiración	
4.2. Cambios inmunes inducidos por el ictus	
4.2.1. SID: mecanismo de aparición y relevancia en la aparición de la NAI	
4.2.1.1. Interacción SID – SNS	
4.2.1.2. Interacción SID-SNP	
4.2.1.3. Interacción SID-HHS	
4.2.2. Respuesta inmune local y sistémica tras el ictus	
5.Factores de riesgo y escalas predictivas.....	19-22
6.Diagnóstico de la neumonía asociada al ictus: de los criterios clínicos a los biomarcadores.....	22-38
6.1. Criterios clínicos	
6.1.1. Criterios diagnósticos. Consenso PISCES	
6.2. Microbiología	
6.3. Pruebas de Imagen	
6.3.1. Radiografía de tórax (Rx)	
6.3.2. Ecografía pulmonar	
6.3.3. Tomografía axial computarizada (TC o TAC)	
6.3.4. Resonancia magnética nuclear (RM o RMN)	
6.3.5. Patrón radiológico de la NAI	
6.4. Biomarcadores	
7. Profilaxis y tratamiento.....	38-40



HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	41-42
1. Hipótesis de trabajo.....	41
2. Objetivos.....	42
RESULTADOS.....	43-64
1. Validación externa de las escalas ISAN, A2DS2 e ISAN para la predicción de la neumonía asociada al ictus.....	
1.1. <i>Resumen de resultados</i>	
1.2. <i>Zapata-Arriaza E et al. External Validation of the ISAN, A2DS2, and AIS-APS Scores for Predicting Stroke-Associated Pneumonia. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018 ;27:673-676.</i>	
2. Hallazgos en la tomografía computarizada de tórax y validación de criterios clínicos de neumonía asociada al ictus.....	
2.1. <i>Resumen de resultados</i>	
2.2. <i>Zapata-Arriaza E et al. Chest Computed Tomography Findings and Validation of Clinical Criteria of Stroke Associated Pneumonia. J Stroke. 2019;21:217-219.</i>	
3. Valor predictivo de los biomarcadores para el diagnóstico precoz de la neumonía asociada al ictus.....	
3.1. <i>Resumen de resultados</i>	
3.2. <i>Zapata-Arriaza E et al. Biomarkers predictive value for early diagnosis of Stroke-Associated Pneumonia. Ann Clin Transl Neurol. 2019 ;6:1882-1887.</i>	
DISCUSIÓN.....	64-74
1. Predictores clínicos de la neumonía asociada al ictus: Validación de escalas de riesgo.	65-69
2. Hallazgos en la tomografía computarizada de tórax y validación de criterios clínicos de neumonía asociada al ictus.	69-72
3. Valor predictivo de los biomarcadores para el diagnóstico precoz de la neumonía asociada al ictus.....	72-74
CONCLUSIONES.....	75
BIBLIOGRAFÍA.....	76-85
ANEXOS.....	86-94
ANEXO I: Resultados no publicados pertenecientes al artículo 1.2.....	87-88
ANEXO II: Dictamen PEIBA.....	89-90



ANEXO III: Escala NIHSS.....	91
ANEXO IV: Escala A2DS2.....	92
ANEXO V: Escala ISAN.....	93
ANEXO VI: Escala AIS-APS.....	94

<u>ÁMBITO- PREFIJO</u>	<u>CSV</u>	<u>FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO</u>
GEISER	GEISER-3d3c-cb25-4145-4e59-88da-4844-e64e-bca9	15/05/2020 11:38:02 Horario peninsular
<u>Nº registro</u>	<u>DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN</u>	<u>Validez del documento</u>
00008744e2000019363	https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida	Copia



ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS GENERALES

- *Tabla 1. Datos epidemiológicos comparativos sobre ictus. Modificado de [Feigin VL, 2015].*
- *Tabla 2. Resumen de resultados de validación externa de escalas predictoras de riesgo. Adaptada de [Kishore AK, 2016].*
- *Tabla 3: Criterios estándar objetivos usados para diagnosticar la neumonía encontrados en el metaanálisis [Kishore AK et al, 2015].*
- *Tabla 4: Características diferenciales entre técnicas de imagen para estudio pulmonar.*
- *Tabla 5; modificada del artículo 1.1: Zapata-Arriaza E et al. External Validation of the ISAN, A2DS2, and AIS-APS Scores for Predicting Stroke-Associated Pneumonia. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018 27:673-676.*

TABLAS ANEXOS

- *Tabla 1: Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de los criterios clínicos (PISCES), y las escalas ISAN, AIS-APS y A2DS2 comparados frente al TACAR de tórax para la detección de cualquier infección respiratoria.*
- *Tabla 2. Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de los criterios clínicos (PISCES), y las escalas ISAN, AIS-APS y A2DS2 comparados frente al TACAR de tórax para la detección de cualquier infección respiratoria.*

FIGURAS GENERALES

- *Figura 1. Interacción de los sistemas nervioso simpático, parasimpático y eje hipotálamo-hipofisario adrenal y el sistema inmune tras la isquemia. Extraído de [Liu DD et al, 2018].*
- *Figura 2. Procesos inmunológicos y mecanismos de infección tras el ictus. Extraída*



de [Shim R, 2016].

- Figura 3. Indicación de la técnica de imagen en función del riesgo de aparición de neumonía.

- Figura 4. Hallazgos radiológicos en el TACAR de tórax en la muestra completa y según la presencia de NAI (N=41). Se incluyen ejemplos radiológicos obtenidos en el estudio. (B) Bronconeumonía en un paciente con sospecha clínica. Condensación basal derecha con opacidad en vidrio deslustrado adyacente a dicha consolidación. Flecha: áreas del lóbulo inferior derecho. (C) Bronquitis infecciosa en paciente con sospecha clínica. Engrosamiento pared bronquial con secreciones endoluminales. (D) Bronquitis infecciosa en paciente sin sospecha clínica.

- Figura 5. Pasos del desarrollo de una regla de decisión clínica y su correlación con los niveles de evidencia descritos para su aplicación en un escenario clínico. Modificado de [McGinn TG, 2000].

FIGURAS ANEXOS

- Figura 1. Curvas ROC para cualquier infección respiratoria (A) y bronconeumonía(B) para los criterios clínicos (NAI probable según PISCES), escalas A2DS2, ISAN y AIS-APS.



ABREVIATURAS

AVAD: años de vida perdidos por discapacidad.
A2DS2: Age, Atrial fibrillation, Dysphagia, Severity [NIHSS], Sex score
AIS-APS: Acute Ischaemic Stroke-Associated Pneumonia Score.
AUC: Área bajo la curva.
CDC: Centers for Disease Control and Prevention.
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FA: Fibrilación auricular.
FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno.
IC: Intervalo de confianza.
ICH-APS: Intracerebral Haemorrhage-Associated Pneumonia Score
ISAN: Prestroke Independence, Sex, Age, NIHSS score
INE: Instituto Nacional de Estadística.
IL: Interleucina
mSV: miliSievert
MR-proADM: Pro-adrenomedulina regional media.
NAI: Neumonía asociada al ictus.
NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale.
OMS: Organización Mundial de la Salud.
OR: Odds Ratio.
PISCES: Pneumonia in Stroke Consensus Group.
PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses.
PNA: Pneumonia prediction score
PANTHERIS: Preventive Antibacterial Therapy in Acute Ischaemic Stroke score
PCT: Procalcitonina
PCR: Proteína C Reactiva
ROC: Receiver operating curve.
RM o RMN: Resonancia magnética o resonancia magnética nuclear
Rx: Radiografía
SAP: Stroke associated pneumonia
SIPIA: Stroke associated pneumonia in Andalucía.
SuPAR: Receptor activador del plasminógeno tipo uroquinasa soluble



SAA: *Amiloide sérico A.*

TC o TAC: *Tomografía computarizada o tomografía axial computarizada*

TACAR: *Tomografía axial computarizada de alta resolución.*

TEP: *Tromboembolismo pulmonar.*

VPP: *Valor predictivo positivo.*

VPN: *Valor predictivo negativo.*

U-PA: *urokinase-type plasminogen activator.*

UCI: *Unidad de Cuidados Intensivos.*

UI: *Unidad de Ictus.*

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008744e2000019363

CSV

GEISER-3d3c-cb25-4145-4e59-88da-4844-e64e-bca9

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

15/05/2020 11:38:02 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008744e2000019363

CSV

GEISER-3d3c-cb25-4145-4e59-88da-4844-e64e-bca9

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

15/05/2020 11:38:02 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



INTRODUCCIÓN

1. Ictus isquémico: Datos generales y epidemiología.

El ictus es definido por la organización mundial de la salud (OMS) como un “déficit neurológico focal agudo de causa vascular que dura más de 24 horas o conduce a la muerte en un plazo menor”.

El ictus se puede clasificar como isquémico o hemorrágico, según se produzca una disminución del flujo sanguíneo que llega a alguna región del cerebro, produciéndose necrosis tisular por daño neuronal irreversible (ictus isquémico o infarto cerebral, representando el 80% de los casos), o una extravasación de sangre dentro de la cavidad craneal secundaria a la rotura de un vaso sanguíneo (ictus hemorrágico o hemorragia cerebral, 20% restante) [Arboix A, 2006]. El ictus supone la primera causa de discapacidad física en las personas adultas según la OMS [Johnston SC, 2009; Strong K, 2007]. En 2015, un análisis sobre datos epidemiológicos globales del ictus recogidos entre 1990-2013, determinó la existencia de 25.7 millones de supervivientes por ictus (71% isquémicos), 6.5 millones de muertes por ictus (51% isquémicos) y 10.3 millones de nuevos ictus (67% isquémicos) [Feigin VL, 2015]. En las últimas décadas, los datos de incidencia, prevalencia, muertes y discapacidad asociada al ictus han crecido considerablemente como muestra la tabla 1.

Medidas	Ictus isquémico			Ictus hemorrágico		
	1990 (millones)	2013 (millones)	Incremento (%)	1990 (millones)	2013 (millones)	Incremento (%)
Discapacidad ajustada por años de vida	34.2	47.4	38.6	56.0	65.5	17.0
Muertes	2.2	3.3	50.0	2.4	3.2	33.3
Incidencia	4.3	6.9	60.5	1.9	3.4	78.9
Prevalencia	10.0	18.3	83.0	3.9	7.4	89.7

Tabla 1. Datos epidemiológicos comparativos sobre ictus. Modificado de [Feigin VL, 2015].

En cuanto a los datos de España, el Instituto Nacional de Estadística (INE) sitúa el ictus, en el año 2016, como la segunda causa de muerte global en la población española, con 27.122 casos y la primera en la mujer, con 15.566 fallecimientos. En España la prevalencia se ha estimado en el 7% de la población urbana mayor de 65 años y la incidencia en 128 por 100.000 habitantes



en la población general [Medrano MJ, 2006]. Se estima que el ictus consume el 3-4% del gasto sanitario total en los países desarrollados, suponiendo un gasto directo medio de 4.000 euros por paciente durante los tres primeros meses [Martínez-Vila E, 2004].

La tasa de mortalidad por ictus en Andalucía es superior a la de otras Comunidades Autónomas, lo que hace que esta enfermedad sea, en nuestra Autonomía, uno de los principales problemas sociosanitarios (Instituto de Estadística de Andalucía. 2016). Según los datos referentes a 2016, las enfermedades cerebrovasculares causaron el mayor número de defunciones en Andalucía, 5.380 casos, un 7,8% del total, por delante de las enfermedades del corazón. Por sexos, en las mujeres las enfermedades cerebrovasculares constituyen la primera causa de muerte (3.039) y la segunda en varones (2.341). Por otra parte, a pesar del descenso progresivo de mortalidad observado en los últimos años [Cayuela, 2002], el envejecimiento de la población condiciona una mayor incidencia y, a la vez, la mejora de los cuidados y las medidas de prevención determinan un incremento en la prevalencia de esta enfermedad.

2. Morbilidad asociada al ictus.

El ictus constituye igualmente, la primera causa de discapacidad en mayores de 65 años a nivel global, por lo que la hace una enfermedad con un alto coste socio-sanitario. Se estima que aproximadamente la mitad de los pacientes que sobreviven a un ictus experimentan algún grado de discapacidad física o cognitiva y en un 20% de los casos esta es tan importante como para requerir la institucionalización del paciente. A nivel europeo, el ictus se considera responsable del 6,8% de los años de vida perdidos por discapacidad (AVAD) y un 2,4% de los años vividos con discapacidad. Los datos epidemiológicos disponibles indican que a los 6 meses del ictus, el 26,1% de los pacientes han fallecido, el 41,5% son independientes y el 32,4% son dependientes, estimándose de forma global que entre los supervivientes del ictus el 44% quedan con una dependencia funcional [Estrategia en ictus del Sistema Nacional de Salud, 2009].

Dentro de las complicaciones médicas relacionadas con el ictus isquémico, encontramos la infección como la más frecuente en la fase aguda. Los diferentes estudios han documentado cifras de incidencia altamente variables, entre un 5 y un 65%, aunque un reciente meta-análisis cifra la misma en un 30% (24-36%). La neumonía es la infección post-ictus más frecuente, identificándose como una de las complicaciones con más impacto en la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con ictus, ya que su presencia multiplica por más de tres veces el riesgo de muerte tras el ictus [Bustamante A, 2017].



La relevancia de dicha complicación y la necesidad de profundizar en su estudio, es el punto de partida de este trabajo de Tesis Doctoral, y su descripción se realizará en los siguientes epígrafes.

3. Neumonía asociada al ictus (NAI): Aspectos generales.

3.1 Terminología:

Existe una amplia variedad de términos relacionados con el espectro de las infecciones del tracto respiratorio bajo que acontecen durante la fase aguda del ictus isquémico: infección respiratoria, neumonía por aspiración, neumonía post-ictus o neumonía asociada al ictus (NAI). Todos ellos, se engloban generalmente bajo la expresión neumonía asociada al ictus. La NAI fue mencionada por primera vez por Hilker en 2003 [Hilker R, 2003], y aunque su diagnóstico sigue constituyendo un reto, recientemente el grupo de consenso PISCES (Pneumonia In Stroke ConsEnSus) ha surgido como una iniciativa novedosa dirigida hacia la definición de criterios operacionales en la NAI. El grupo de consenso, en el que hemos participado activamente, ha definido recientemente los criterios de NAI [Smith CJ, 2015] basados en la modificación de los preestablecidos por el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) para el diagnóstico de la neumonía nosocomial [Horan TC, 2008]. La descripción de dichos criterios se expondrá en próximos epígrafes.

3.2 Epidemiología e importancia.

La heterogeneidad en los criterios diagnósticos, la muestra poblacional (unidades de cuidados intensivos [UCI], unidad de ictus [UI], etc.), o el diseño de los estudios explica que la incidencia de NAI presente rangos desde un 3.9% hasta un 56.6% [Hannawi Y, 2013]. En un meta-análisis [Westendorp WF, 2011] sobre las infecciones asociadas al ictus, se evidenció una tasa de neumonía post-ictus agrupada del 10% (95% Intervalo Confianza (IC) 9-10%). Al separar las tasas según el lugar de ingreso, los pacientes de UCI mostraban índices mayores de neumonía en comparación con pacientes no ingresados en UCI (28% vs 9%, respectivamente).

Como se ha mencionado anteriormente, la morbi-mortalidad asociada a la NAI, provoca un fuerte impacto clínico en los pacientes que la desarrollan. La infección respiratoria post-ictus se asocia con mayores tasas de mortalidad (26% vs. 5%; OR 5.58, 95% (IC) 4.76-6.55) [Westendorp WF, 2011], y es la complicación médica con más influencia en la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con ictus [OR=3.67(3.02-4.45)] [Bustamante A, 2017].



En términos económicos, la NAI también asocia un aumento en el gasto en pacientes con ictus. En un estudio realizado en 29 hospitales de Estados Unidos, los costes medios ajustados de hospitalización para pacientes con NAI fueron de 21.043\$ (IC 95% 19.698-22.387\$) frente a los 6.206\$ (IC 95% 6.150-6.262\$) para pacientes sin neumonía, lo que resultó en un incremento del coste de 14.837\$ (IC 95% 14.436-15.236\$). Además, los pacientes con neumonía tenían más del 70% de probabilidades de ser dados de alta con necesidad de atención prolongada (OR ajustado 1.73, IC 95% 1.32-2.26) [Katzan IL, 2007].

Todos estos datos, tomados en conjunto, reflejan la envergadura clínica, de pronóstico y económica que presenta la NAI, haciéndola una entidad de suficiente importancia como para profundizar en su conocimiento, mejorar las medidas profilácticas y las estrategias terapéuticas.

4. Fisiopatología: De la teoría de la aspiración a la inmunodepresión inducida por el ictus.

4.1 Teoría de la aspiración.

La aparición de la NAI ha estado clásicamente ligada a la aspiración del contenido orofaríngeo y las dificultades para la deglución asociadas al ictus (disfagia) [Teramoto S; 2009 Huang JY, 2006]. La disfagia ha sido identificada como factor de riesgo asociado a dicha aspiración [Lakshminarayan K, 2010; Lim SH, 2001]. La alteración en los mecanismos de deglución en pacientes con ictus, han sido relacionados parcialmente con concentraciones bajas de sustancia P [Arai T, 2003]. Dicha sustancia P, participa en el proceso que desencadena la tos o el reflejo de deglución. Tras el ictus, la sustancia negra produce menos dopamina, reduciendo así la secreción de sustancia P por el nervio glossofaríngeo [Teramoto S, 2009]. Así pues, un descenso de sustancia P favorece la aparición aspiración y la disfagia post-ictus, facilitando la entrada de contenido orofaríngeo y gástrico en los pulmones [Smithard D, 1996]. Sin embargo, hay otros factores que influyen en la aspiración post-ictus, tales como el bajo nivel de conciencia o la inmovilización del paciente [Kumar S, 2010]. A pesar de la importancia de la aspiración en el desarrollo de la infección respiratoria post-ictus, actualmente se acepta que no es el único mecanismo que la desencadena. La incidencia de infección respiratoria es mayor en pacientes con ictus que en pacientes que presentan disfagia o bajo nivel de conciencia por otros motivos [Chastre J, 2002; Updya A, 2004]. En el mismo hilo argumental encontramos que en estudios clínicos, la incidencia de neumonía en pacientes con ictus que fueron alimentados mediante sonda nasogástrica para prevenir la aspiración fue del 44% [Dziewas R, 2004]. La sonda nasogástrica no previene la aspiración del contenido gástrico, ya que mantiene



constantemente abierto el píloro, favoreciendo así el reflujo y la aspiración secundaria. Por último, la aspiración también puede aparecer en individuos sanos, en una proporción similar a los pacientes con ictus, sin que estos desarrollen una infección respiratoria [Harms H, 2008]. Todo ello, orienta a la existencia de mecanismos diferentes a la aspiración como desencadenante de la NAI. La inmunosupresión inducida por el ictus está actualmente aceptada como elemento de susceptibilidad fundamental en el desarrollo de neumonía asociada al ictus, siendo la disfagia, la aspiración o cualquier otro factor, partes contribuyentes más que la causa única de su aparición.

4.2 Cambios inmunes inducidos por el ictus.

De acuerdo con el momento de aparición de complicaciones tras el ictus, podemos diferenciar tres fases: hiperaguda, en la que la complicación más relevante es la transformación hemorrágica; aguda en la que acontecen la mayoría de complicaciones sistémicas como la infección asociada al ictus; y por último la fase crónica o secuelar en la que aparecen la epilepsia, las úlceras por presión o el dolor como consecuencia del ictus [Bustamante A et al, 2016]. Dentro de las infecciones asociadas al ictus encontramos la NAI, en cuya aparición influyen multitud de factores clínicos y demográficos. Sin embargo, a la luz de evidencia científica creciente al respecto, los cambios inmunes desencadenados tras la isquemia cerebral, constituyen la causa principal para el desarrollo de la neumonía tras el ictus. [Chamorro A et al, 2007]. Así pues, la isquemia cerebral, desencadena el síndrome de inmunodepresión inducido por el ictus (SID), que provocará una depresión rápida y persistente de la función inmune celular, desactivación de los monocitos y células Th1, linfopenia mediada por Th y aumento de la apoptosis de células inmunes en bazo, timo y nódulos linfáticos [Haeusler et al, 2008; Liesz et al, 2009; Prass et al, 2003]

4.2.1 SID: mecanismo de aparición y relevancia en la aparición de la NAI.

La isquemia cerebral induce la liberación de citocinas de las células inmunes. que serán detectadas por el nervio vago aferente, estimulando el centro regulador inmunitario (hipotálamo, etc.) para producir señales antiinflamatorias. Posteriormente, el nervio vago eferente se activa e inhibe la producción de citocinas y participa en la resistencia a las infecciones entre otras funciones [Johnston GR et al, 2009]. Una respuesta inflamatoria excesiva y sostenida puede agotar el sistema inmune y, en última instancia, conducir a la supresión de la inmunidad sistémica, que se cree que protege al cerebro de otros ataques



inflamatorios post-ictus. Sin embargo, esta supresión puede predisponer a los pacientes a inmunodepresión post-ictus e infecciones [Shim R, 2016]. Como se presenta en el esquema que se muestra en la figura 1, el síndrome de inmunodepresión inducido por el ictus, está estrechamente relacionado con la activación de 3 sistemas: el sistema nervioso simpático (SNS), el sistema nervioso parasimpático (SNP) y el eje hipotálamo-hipófisis suprarrenal (HHS) [Liu DD et al, 2018].

4.2.1.1 Interacción SID - SNS:

El SNS se sobreactiva después del ictus induciendo inmunodepresión a través de la vía Beta-arrestin2-NF-kB [Deng et al, 2016] o la vía cAMP-PKA-NF-kB [Zuo et al, 2016]. Las catecolaminas son los principales efectores del SNS e incluyen epinefrina, norepinefrina y dopamina. Cuando se excita el sistema simpático de la médula suprarrenal, se libera catecolamina al torrente sanguíneo. Un aumento sostenido en los niveles de catecolaminas reduce la cantidad de linfocitos circulantes, lo cual altera la respuesta inmune antibacteriana después del ictus [Prass et al, 2003], favoreciendo la infección.

4.2.1.2 Interacción SID-SNP:

La vía antiinflamatoria parasimpática o colinérgica incluye principalmente el nervio vago, el bazo y el receptor de acetilcolina nicotínico alfa-7 [Martelli et al, 2014]. El SNP activa el neurotransmisor colinérgico al secretar acetilcolina, que inhibe la liberación de citocinas inflamatorias periféricas. Dicha vía antiinflamatoria colinérgica está asociada con el mecanismo inmunitario neural [Engel et al, 2015].

4.2.1.3 Interacción SID-HHS:

El hipotálamo detecta la producción de marcadores inflamatorios liberados tras la isquemia cerebral y activa el eje HHS; a continuación se secretan glucocorticoides de manera excesiva de la zona fasciculada de la glándula suprarrenal induciendo linfocitopenia y alterando los niveles de mediadores inflamatorios / antiinflamatorios [Mracsko et al, 2014; Offner et al, 2006]. Los glucocorticoides tienen efectos antiinflamatorios, sin embargo una liberación excesiva provoca efectos sistémicos dañinos, conduciendo a la inmunodepresión.

El SNS es responsable de la NAI en mayor medida que el eje HHS [Mracsko et al, 2014]. El sistema neuroendocrino y el sistema nervioso autónomo se sincronizan entre sí a través del



núcleo paraventricular del hipotálamo para realizar cambios en la función inmune después del ictus [El Husseini N et al, 2014]. La inmunodepresión aparece rápidamente dentro de las primeras 24 h del inicio del ictus y persiste durante semanas, mientras que la NAI, generalmente ocurre entre los días 1 y 7. Como resultado de la inmunodepresión, la capacidad del cuerpo para resistir los patógenos disminuye tras la isquemia cerebral, predisponiendo al paciente a una NAI.

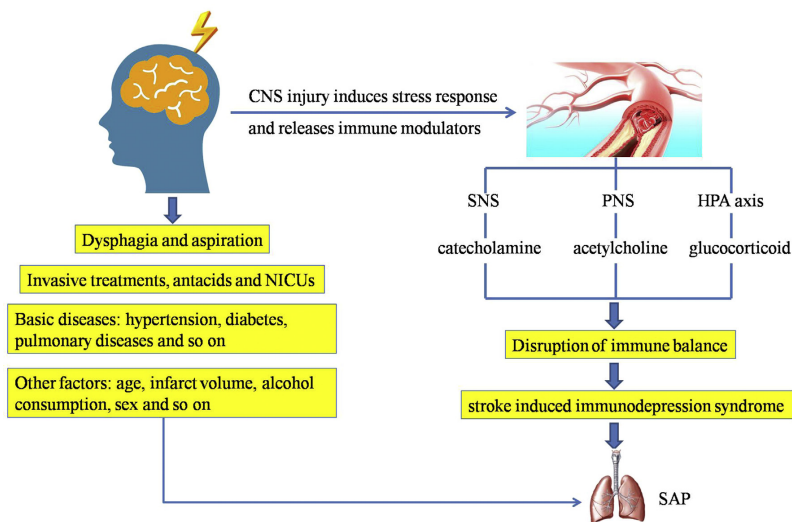


Figura 1. Interacción de los sistemas nervioso simpático, parasimpático y eje hipotálamo-hipofisario adrenal y el sistema inmune tras la isquemia. Extraído de [Liu DD et al, 2018].

4.2.1 Respuesta inmune local y sistémica tras el ictus:

Durante el ictus isquémico, la interrupción del flujo sanguíneo en el cerebro priva a las células de nutrientes vitales (oxígeno y glucosa, fundamentalmente) provocando la muerte celular. Esto, a su vez, activa las células inmunes locales (microglía) que liberan factores proinflamatorios, que pueden tener efectos perjudiciales en el cerebro. Por otro lado, la restauración del flujo sanguíneo en el cerebro permite la reperusión, lo que resulta en la producción de radicales libres y la rotura de la barrera hematoencefálica. Esto permite un reclutamiento excesivo de células inflamatorias y la infiltración de células inmunes circulantes en el cerebro, promoviendo el edema y el aumento de la presión intracraneal, lo cual exacerba el daño cerebral. En un intento de reducir dicho daño y resolver la inflamación local, el cerebro responde activando el sistema nervioso simpático y el eje hipotálamo-pituitario-adrenal, con el objetivo de producir catecolaminas y glucocorticoides. Dichas moléculas, actúan sobre las



células iNKT y los linfocitos T, respectivamente. Mientras tanto, las células presentadoras de antígenos y los neutrófilos tienen en este contexto, por un mecanismo no bien conocido, una actividad bactericida reducida, todo lo cual resulta en una supresión del sistema inmune sistémico, creando una situación de susceptibilidad a la infección en los pacientes que sufren un ictus [Shim R, 2016] (Figura 2).

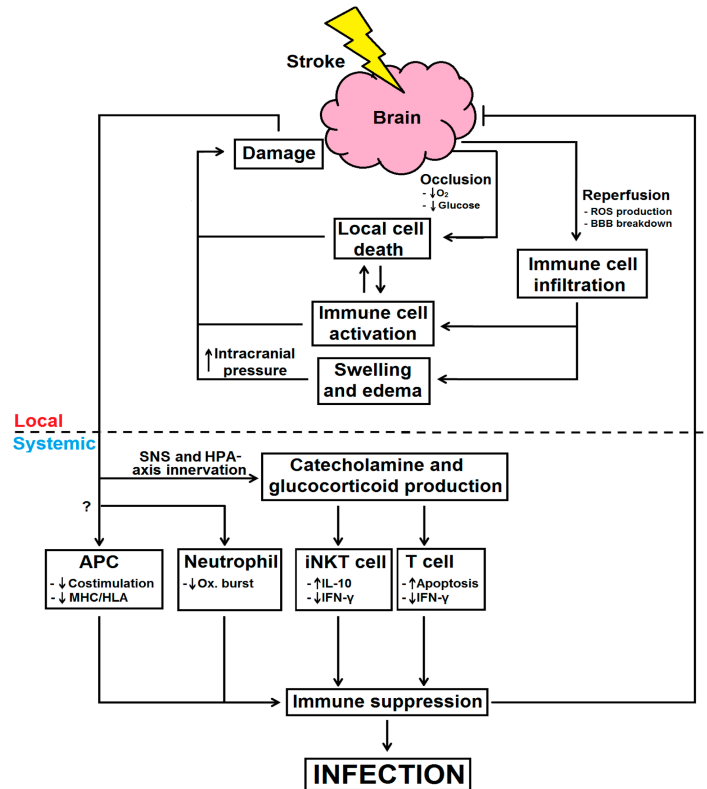


Figura 2. Procesos inmunológicos y mecanismos de infección tras el ictus. Extraída de [Shim R, 2016].

5. Factores de riesgo y escalas predictivas.

Multitud de factores de riesgo asociados a la aparición de NAI han sido identificados en distintos estudios publicados hasta la fecha. Entre ellos, destaca la gravedad del ictus medida a través de la escala NIHSS como predictor independiente de la infección respiratoria en pacientes con ictus [Kasuya Y, 2011; Walter U, 2011; Weimar C, 2002; Ifejika-Jones NL, 2012; Chumblor NR, 2010]. Otros factores frecuentemente asociados a dicha entidad son la disfagia, la presencia de aspiración del contenido orofaríngeo, la presencia de edad avanzada,



los ictus de territorio vertebro-basilar, la diabetes y la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o fibrilación auricular (FA) entre otros [Hannawi Y, 2013]. Enumerar todos los predictores de infección respiratoria, trasciende el objetivo de esta tesis. Sin embargo, un meta-análisis elaborado siguiendo las guías PRISMA [Moher D, 2009] y publicado en 2018 [Chapman C, 2018], pone de manifiesto la existencia de 39 factores de riesgo de NAI tras analizar 3172 estudios de pacientes con ictus, de los cuales excluye a aquellos en los que existe una condición médica que predisponga a la aparición de infección respiratoria (por ejemplo, fibrosis quística) y el diagnóstico de neumonía previa al ingreso. De los 39 factores de riesgo analizados, destacan varios de ellos al asociarse de forma independiente con el desarrollo de infección respiratoria post-ictus, como son la existencia de diabetes o disfagia, el consumo actual de tabaco y la fibrilación auricular. La importancia de dichos factores radica en su inclusión en la mayoría de las escalas de riesgo predictoras de NAI elaboradas recientemente.

El objetivo fundamental de dichas escalas es identificar a aquellos pacientes con un mayor riesgo de presentar infección respiratoria tras el ictus, para así iniciar medidas preventivas eficaces y tratar de disminuir la incidencia, evitando el mal pronóstico asociado a dicha complicación infecciosa.

Existen múltiples escalas de predicción de neumonía asociada al ictus. En una exhaustiva revisión sistemática, se analizan 9 de las mencionadas escalas [Kishore A, 2016]. En concreto las escalas analizadas son las siguientes:

- The Pneumonia Score [Kwon H, 2006]
- Veteran's Health Administration cohort score [Chumbler NR, 2010]
- A2DS2 (Age, Atrial fibrillation, Dysphagia, Severity [NIHSS], Sex) score [Hoffman S, 2012]
- PANTHERIS (Preventive Antibacterial Therapy in Acute Ischaemic Stroke) score [Harms H, 2013]
- AIS-APS (Acute Ischaemic Stroke-Associated Pneumonia Score) [Ji R, 2014].
- ICH-APS score (Intracerebral Haemorrhage-Associated Pneumonia Score) [Ji R, 2014].
- Pneumonia (PNA) prediction score [Friedant AJ, 2015]



- ISAN (Prestroke Independence, Sex, Age, NIHSS) score [Smith CJ, 2015].

El número de componentes de cada escala varía de 3 a 11, siendo la edad el factor común a todas ellas, al igual que la NIHSS que únicamente no aparece en la escala PANTHERIS. La mayoría de estas escalas fueron validadas en poblaciones de ictus isquémico. En el caso de las gradaciones clínicas ISAN y PNA, se incluyeron pacientes con hemorragia cerebral en las cohortes de derivación, y la escala ICH-APS fue desarrollada para su uso exclusivo en población con hemorragia cerebral. Sin embargo, no todas estas escalas han sido validadas externamente. La tabla 2 muestra de forma resumida los principales resultados de validación externa en 5 de las 9 escalas analizadas. Al analizar los resultados de dicho meta-análisis, comprobamos la heterogeneidad en los criterios diagnósticos de infección respiratoria usados entre las escalas, lo cual genera una importante variabilidad en las tasas de NAI publicadas (Tabla 2). Así mismo, el estadístico C muestra un rango que va desde una capacidad de discriminación modesta a una buena (de 0.68 a 0.83). La escala A2DS2, es la que muestra los mejores valores de calibración. Con estos datos, no es posible concluir que la utilidad real de dichas escalas esté demostrada, pues no han sido aplicadas en cohortes prospectivas con criterios estandarizados de diagnóstico de NAI.

Escala	Cohortes Validación / N	Frecuencia NAI (%)	Criterio diagnóstico NAI	Estadístico C (IC 95%)	Datos de calibración
ISAN	Athenas / 3204	12.8	Datos clínicos	0.83(0.81–0.85)	Cox y Snell R ² =0.243 *
A2DS2	NWGSR / 45085	7.8	Datos clínicos	0.83(0.83–0.84)	(CyS)R ² =0.112 (Nk)R ² =0.264. McFadden:R ² =0.215
	SSNAP / 11648	6.7	Datos clínicos	0.79(0.77–0.81)	NR
	CNSR / 8820	11.4	CDC	0.74(0.73–0.75)	NR
	CNSR / 5882	11.3	CDC	0.73(0.72–0.74)	NR
	CICAS / 3037	7.3	CDC	0.76(0.74–0.77)	NR
	HNSR / 1142	18.8	CDC	0.83 (0.8–0.87)	(CyS)R ² =0.243
	WCH / 1279	24	Consenso Exp	NR	NR
	Shanghai 101	50.5	Consenso Exp	0.82 (0.74–0.9)	NR
AIS-APS	CICAS / 3037	7.3	CDC	0.79(0.76–0.82)	Hosmer-



					Lemeshow,p=0.30)
VHA	CNSR / 8820 CNSR / 5882	11.4 11.3	CDC	0.75(0.74–0.76) 0.73(0.72–0.74)	NR NR
Pneumonia Score	CNSR / 5882 CICAS / 3037	11.3 7.3	CDC	0.69(0.68–0.71) 0.68(0.66–0.69)	NR NR

NWGSR: North West Germany Stroke Register; SSNAP: Sentinel Stroke National Audit Programme; CNSR: Chinese National Stroke Registry; CICAS: Chinese Intracranial Atherosclerosis Study; HNSR: Henan Province Stroke Registry; WCH: Wuhan Central Hospital; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; NR: No reportado; IC: intervalo de confianza. CyS: Cox y Snell. N: Nagelkerke

Tabla 2. Resumen de resultados de validación externa de escalas predictoras de riesgo. Adaptada de [Kishore AK, 2016].

6. Diagnóstico de la neumonía asociada al ictus: De los criterios clínicos a los biomarcadores.

Como hemos descrito en apartados previos, la infección respiratoria es una patología que aparece como la complicación médica más frecuente y de peor pronóstico en los pacientes con ictus. Sin embargo, su diagnóstico supone un reto por la multitud de factores de confusión que la afectan, la inespecificidad de los criterios clínicos utilizados habitualmente para definirla y el escaso rendimiento diagnóstico de la radiografía de tórax. Las consecuencias derivadas de las dificultades en la correcta caracterización clínica de la neumonía en el ictus, provocan errores terapéuticos y una escasa mejoría pronóstica a pesar de tratamiento antibiótico. Asimismo, el uso inadecuado de antibióticos favorece el desarrollo de resistencias microbianas. Es muy probable, que los resultados negativos en los ensayos clínicos sobre profilaxis o las tasas de neumonía en pacientes con ictus publicadas hasta la fecha, tengan relación con la inespecificidad y heterogeneidad de los criterios clínicos usados en su diagnóstico, lo que posiblemente impidió seleccionar adecuadamente a los pacientes que se podrían haber beneficiado de esas intervenciones profilácticas

Por tanto, el punto de partida para un correcto tratamiento en la NAI, pasa por obtener herramientas diagnósticas reproducibles, exactas y ampliamente validadas en la población de pacientes con ictus.



En el caso de la infección respiratoria asociada al ictus, contamos actualmente con 4 pilares en diferentes grados de desarrollo, que sustentan su base diagnóstica: Criterios clínicos, microbiología, imagen y biomarcadores.

6.1 Criterios clínicos:

Los síntomas sugestivos de infección en pacientes con ictus pueden no ser específicos o estar claramente alterados dificultando el reconocimiento de la infección. Ejemplos de ello, son la tos (tanto voluntaria como refleja) que puede estar abolida después del daño isquémico cerebral [Ward K, 2010]. La alteración del nivel de conciencia puede estar en relación con el cuadro infeccioso o con el propio ictus. La hipoxia puede aparecer como resultado de otras complicaciones cardiorrespiratorias como la insuficiencia cardíaca, el tromboembolismo pulmonar (TEP) o la EPOC. Asimismo, en la fase aguda del infarto cerebral puede aparecer fiebre o leucocitosis sin relación con un proceso infeccioso [Emsley HC et al 2003].

En relación a dichas dificultades, un meta-análisis publicado en 2015 por el grupo de consenso PISCES [Kishore AK, 2015] sobre el diagnóstico de la NAI, reveló que de los 64 estudios revisados (N=639.953 pacientes), en 20 de ellos (31%) se usaron criterios diagnósticos objetivos estándar publicados previamente, en 26 estudios (41%) se utilizaron criterios ad hoc no publicados previamente y en 12 estudios (19%) el diagnóstico y/o el inicio de antibióticos no fue especificado. Por último, en 6 estudios (9%) no se determinó el enfoque diagnóstico utilizado para definir la infección respiratoria. En cuanto a los criterios empleados en los estudios analizados, se comprobó que la mayoría usaron criterios de los CDC (75%) [Horan TC, 2008] seguidos de los criterios de Mann (20%) [Mann G, 1999] y la American Thoracic Society y Infectious Diseases Society of America (5%) [American thoracic society, 2005] [Tabla 3]. Asimismo, la descripción de cómo se aplicaron los criterios, el tipo de especialista que los usó o el entrenamiento recibido sólo se determinó en un 10% de los casos.

Esta variabilidad en la directriz seguida para identificar la infección respiratoria se relaciona con la heterogeneidad en las tasas de neumonía identificadas según el tipo de criterio usado. En los estudios basados en criterios estándar objetivo, la tasa de neumonía fue del 19.1% [95% IC 15.1-23.4]; en los estudios con criterios objetivos ad-hoc un 13.9% (IC 95% 11.9-15.9), en los estudios con diagnóstico y/o inicio de antibióticos no especificado la tasa fue de 11.1% (95% IC 9.6-12.6) y en aquellos casos que no se informó del criterio usado, la tasa fue igualmente de un 11.1% (95% IC 2.6-24.4%).



Criterio diagnóstico	Descripción
Mann G	<p>La infección respiratoria fue diagnosticada por el médico responsable y se basó en la presencia de tres o más de las siguientes variables:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fiebre (> 38 ° C) - Tos productiva con esputo purulento. - Examen respiratorio anormal (taquipnea [> 22 / min], taquicardia, crepitaciones, respiración bronquial). - Radiografía de tórax anormal. - Hipoxemia arterial (PO2 <70 mm Hg). - Aislamiento de un patógeno relevante (tinción de Gram positiva y cultivo).
Criterios CDC	<p>Dos o más radiografías de tórax con al menos 1 de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infiltrado, consolidación o cavitación nueva o progresiva y persistente. NOTA: En pacientes sin enfermedad pulmonar o cardíaca subyacente, una radiografía de tórax definitiva es aceptable. - Al menos uno de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Fiebre (> 38 ° C) sin otra causa reconocida 2. Leucopenia (<4000 leucocitos / mm3) o



	<p>leucocitosis (> 12 000 leucocitos / mm³)</p> <p>3. Para adultos ≥ 70 años, estado mental alterado sin otra causa reconocida</p> <p>Y al menos dos de los siguientes:</p> <p>1. Nueva aparición de esputo purulento o cambio en las características del esputo o aumento de las secreciones respiratorias o aumento de los requisitos de aspiración.</p> <p>2. Nueva aparición o empeoramiento de la tos, o disnea, o taquipnea.</p> <p>3. Estertores o sonidos respiratorios bronquiales.</p> <p>4. Empeoramiento del intercambio de gases (p. Ej., Desaturación de O₂ [p. Ej., PAO₂ / FiO₂ ≤ 240], mayores requerimientos de oxígeno o mayor demanda de ventilación)</p>
<p>American Thoracic Society and infectious diseases society</p>	<p>Presencia de un infiltrado radiográfico nuevo o progresivo más al menos dos de tres características clínicas (fiebre > 38° C, leucocitosis o leucopenia y secreciones purulentas) representan los criterios clínicos más precisos para comenzar la terapia antibiótica empírica.</p>

Tabla 3: Criterios estándar objetivos usados para diagnosticar la neumonía encontrados en el metaanálisis [Kishore AK et al, 2015].

Resulta llamativa la variabilidad de tasas de neumonía según los criterios usados, que en el caso del artículo mencionado, no se explicó al estratificar por potenciales confusores. La



variabilidad diagnóstica en la infección respiratoria en el ictus conlleva problemas de sobre-diagnóstico, con el consiguiente uso incorrecto de tratamientos antibióticos que pueden aumentar la resistencia a los mismos, con un resultado pronóstico pobre a pesar del arsenal terapéutico empleado.

En un intento de unificación de terminología y criterios, el grupo multidisciplinar PISCES, publicó un trabajo en 2015 para establecer una definición consensuada de las características de la NAI, con el objetivo estandarizar su uso en la práctica clínica diaria y en la investigación médica [Smith CJ, 2015].

Las categorías diagnósticas propuestas por dicho grupo son NAI probable y definitiva, en pacientes no sometidos a ventilación mecánica. Los criterios diagnósticos empleados para la definición de las categorías, que se describen a continuación, se basan en los previamente establecidos por el CDC.

6.1.1 Criterios diagnósticos. Consenso PISCES:

◆ Al menos uno de los siguientes:

1. Fiebre ($> 38^{\circ} \text{C}$) sin otra causa reconocida
2. Leucopenia ($< 4000 / \text{mm}^3$) o leucocitosis ($> 12\,000 / \text{mm}^3$)
3. Para adultos ≥ 70 años, estado mental alterado sin otra causa reconocida

◆ Y al menos dos de los siguientes:

1. Nueva aparición de esputo purulento, o cambio en las características del esputo durante un período de 24 horas, o aumento de las secreciones respiratorias, o aumento de los requisitos de aspiración
2. Nueva aparición o empeoramiento de la tos, o disnea, o taquipnea (frecuencia respiratoria $> 25 / \text{minuto}$)
3. Estertores, crepitantes, o ruidos respiratorios bronquiales
4. Empeoramiento del intercambio de gases (p. Ej., Desaturación de O_2 [p. Ej., $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 240$], mayores requerimientos de oxígeno). La FiO_2 se refiere a la categoría de aumento de la demanda del oxígeno eliminado.



Y más de dos radiografías de tórax en serie con al menos uno de los siguientes: Infiltrado, consolidación o cavitación nueva o progresiva y persistente. La recomendación de los CDC es que se repita la Rx en los días 2 ± 7 si la Rx inicial es negativa.

Nota: en pacientes sin enfermedad pulmonar o cardíaca subyacente, una radiografía de tórax definitiva es aceptable.

- La **NAI Probable** se define como aquella en la que se cumplen todos los criterios de los CDC, PERO la radiografía de tórax (Rx) inicial y la, de seguimiento no son confirmatorias (o no se realizaron), y no hay diagnóstico o explicación alternativos.

- La **NAI definitiva** es aquella en la que se cumplen TODOS los criterios de los CDC, incluidos los cambios hallados en la Rx (al menos en uno).

Las recomendaciones resumidas de este grupo para la infección respiratoria en el ictus se enumeran a continuación:

* SAP (Stroke associated pneumonia) o NAI (neumonía asociada al ictus) es la terminología recomendada para el espectro de neumonía que complica los primeros 7 días después del inicio del ictus en pacientes sin ventilación mecánica.

* Después de 7 días desde el inicio del infarto cerebral, se deben seguir los criterios de diagnóstico existentes para la neumonía adquirida en el hospital para pacientes hospitalizados. Se recomiendan los criterios de diagnóstico existentes para la neumonía asociada a la ventilación mecánica en pacientes que reciben ventilación mecánica.

* Actualmente no hay pruebas suficientes sobre la precisión diagnóstica de los síntomas clínicos (p. ej. tos, esputo purulento), signos (p. ej. fiebre, taquipnea) o determinaciones de laboratorio (p. ej. recuento de glóbulos blancos, proteína C reactiva) para la NAI. En ausencia de criterios clínicos o de laboratorio validados en el entorno del ictus, se recomiendan los criterios de los CDC modificados para la NAI.

* Se recomiendan categorías de NAI probables o definitivas, basadas en la ausencia o presencia de apariciones definitivas en las radiografías de tórax, donde se cumplen los criterios de los CDC restantes. Cuando las radiografías de tórax iniciales son negativas (o inadecuadas) en la NAI probable, la radiografía de tórax debe repetirse 2 días después de la primera exploración.



* Los criterios de los CDC modificados para NAI probable y definitiva requieren una validación prospectiva rigurosa. La precisión diagnóstica de las variables clínicas, la ecografía pulmonar y los biomarcadores (de rutina o novedosos) para la NAI, y su valor para guiar el inicio de antibióticos e informar el pronóstico también requieren estudios adicionales.

6.2 Microbiología:

La identificación del agente causal microbiológico en pacientes con ictus no sometidos a ventilación mecánica supone una limitación importante. Algunas de las dificultades en la obtención de muestras directas del tracto respiratorio inferior incluyen la alteración del reflejo tusígeno y la incapacidad para expectorar. Así mismo, el uso de procedimientos invasivos como la broncoscopia en pacientes conscientes es complejo y no exento de riesgos. Por último, otra problemática que afecta a la calidad del esputo obtenido es la posibilidad de contaminación de microorganismos habituales de la orofaringe.

Al obstáculo en la interpretación de muestras de esputo positivas debido a la colonización bacteriana de la orofaringe, debemos unir la escasa sensibilidad diagnóstica de los métodos de cultivo microbiológico, como las muestras de hemocultivo (positivas en <10%) [Campbell SG, 2003] y el aspirado de líquido pleural. Por último, el uso de antibióticos en pacientes con NAI ya sea de forma preventiva o terapéutica disminuye la sensibilidad de las técnicas microbiológicas.

Con el objetivo de esclarecer y unificar la información existente en la literatura sobre los agentes microbiológicos causales subyacentes en la NAI, el previamente mencionado grupo PISCES, ha realizado una revisión sistemática reciente en la que se presentan resultados referentes a quince estudios analizados. [Kishore AK, 2018]

En dicha revisión, el cultivo de esputo fue la muestra más usada de forma individual (40%) o en asociación con aspirado traqueal (15%) o hemocultivo (20%). La frecuencia de cultivos positivos mostró una variabilidad amplia con rangos entre el 15% y el 67%. Los Bacilos Gram negativos aerobios (38%) y los Cocos Gram positivos (16%), fueron las especies más frecuentemente aisladas en las muestras. En cuanto a los microorganismos más comunes en los cultivos, encontramos los siguientes: *Enterobacterias* (21.8%: *Klebsiella pneumoniae*, 12.8% y *Escherichia coli*, 9%), *Staphylococcus aureus* (10.1%), *Pseudomonas aeruginosa* (6%), *Acinetobacter baumannii* (4.6%), y *Streptococcus pneumoniae* (3.5%).



A pesar de las limitaciones de dicha revisión (poblaciones pequeñas y heterogéneas, con escasa información sobre los aislamientos microbiológicos en la neumonía post-ictus), los datos sirven de punto de partida para el desarrollo de estudios futuros sobre el tema, que permitirían elaborar estrategias antibióticas más específicas.

6.3 Pruebas de Imagen:

6.3.1 Radiografía de Tórax (Rx):

El diagnóstico de la NAI procede de la sospecha clínica confirmada a través de métodos microbiológicos o radiológicos. El uso de la **Rx de tórax** está recomendado por las guías internacionales cuando se sospecha la NAI [Smith CJ, 2015]. Sus ventajas fundamentales son su rápida disponibilidad y su escasa radiación (0.1 mSv). Sin embargo, dicha prueba presenta limitaciones importantes. La radiografía que se suele emplear en un paciente con ictus, procede de un equipo portátil cuya calidad es pobre, lo cual se asocia a resultados poco exactos [Hayden GE, 2009]. Así mismo, la radiografía de tórax es escasamente sensible, con menos del 40% de nuevos infiltrados visibles en la radiografía según estudios reciente en poblaciones de pacientes con ictus [Busti C, 2014; Kalra L, 2016]. Los signos radiográficos son inespecíficos y la característica más reproducible es la presencia de broncograma aéreo. Hay cierta discordancia entre los radiólogos sobre la interpretación de las radiografías. Además, la técnica radiográfica y otros factores clínicos influyen en la interpretación de las imágenes. La función de las radiografías de tórax en pacientes hospitalizados es descartar neumonía cuando éstas son normales [American thoracic society, 2005; Ewing S, 2002]. A estas dificultades se suma la pobre exactitud de la radiografía de tórax para evaluar neumonía en pacientes encamados [Esayag Y, 2010] y el escaso valor predictivo positivo de la radiografía en comparación con la tomografía computarizada (TC) (27%) [Self Wh, 2013] para pacientes con elevado riesgo de infección respiratoria (pacientes sometidos a ventilación mecánica o inmunocomprometidos como podrían ser los pacientes con ictus). Todo ello nos empuja a buscar otras técnicas de imagen más exactas y con menor variabilidad inter-observador.

6.3.2 Ecografía pulmonar:

Como alternativa que comienza a adquirir cierta relevancia, se encuentra la **ecografía pulmonar**, con algunas ventajas sobre la radiografía de tórax, tales como el acceso en la propia cama del paciente, ausencia de radiación, bajos costes por su uso o su fácil reproducción.



En cuanto a los aspectos técnicos de la ecografía del pulmón sano, éste debe ser evaluado colocando una sonda de matriz lineal en el tercer o cuarto espacio intercostal en la línea clavicular media, con la sonda perpendicular al tórax en una orientación parasagital (paralela al eje largo del cuerpo). Se visualizan dos costillas a cada lado de la imagen de ultrasonido. A continuación, se identifica la línea brillante e hiperecoica que representa la pleura. Se ubicará debajo y entre las costillas. El deslizamiento pulmonar indica el movimiento de la pleura visceral contra la pleura parietal y las líneas A son artefactos repetitivos de reverberación horizontal paralelos a la línea pleural generada por el aire subpleural normalmente presente en los alvéolos, indica una aireación normal.

En el examen con ultrasonido, la consolidación se define como un patrón similar al tejido que recuerda al hígado, a veces llamado "hepatización", con límites que pueden formarse a partir de la línea pleural o de un derrame pleural si está presente y el pulmón aireado, formando potencialmente una línea irregular dispersa si la consolidación es limitada (signo de fragmentación) o una línea regular si está involucrado todo el lóbulo. Lógicamente, los ultrasonidos detectan neumonías superficiales pero tienen más problemas en la detección de lesiones alveolares profundas. La consolidación se define como una estructura isoecoica similar a un tejido, que es causada por la pérdida de la aireación pulmonar [Chavez MA, 2014]

La utilidad de la ecografía ha sido evaluada en un meta-análisis publicado en 2017 [Alzahrani SA, 2017], para el diagnóstico de la neumonía en comparación con la radiografía de tórax y el TC. Se analizaron 20 estudios y 2513 pacientes. La sensibilidad y especificidad agrupadas globales para el diagnóstico de neumonía por ecografía pulmonar fueron 0,85 (0,84 a 0,87) y 0,93 (0,92 a 0,95), con un Odds Ratio de diagnóstico agrupado de 173.64 (38.79–777.35). Estos datos representan una exactitud diagnóstica importante, y van en consonancia con datos previamente publicados sobre la superioridad del ultrasonido sobre la radiografía de tórax en el diagnóstico de la neumonía [Chavez MA, 2014;Ye x ,2015].

De manera más específica, la ecografía ha sido evaluada en la NAI, dentro de un estudio publicado en 2014 [Busti C et al, 2014]. En dicho estudio se realizó una radiografía de tórax y una ecografía pulmonar a todos los pacientes con ictus en las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas de posible neumonía. En los casos discordantes, se realizaba una tomografía computarizada para el diagnóstico definitivo. Entre los 24 pacientes con radiografía de tórax positivas unilateralmente, la imagen de ultrasonido fue unilateralmente positiva en 19 casos (79,2%), bilateralmente positiva en 3 casos (12,5%) y negativa en 2 casos (8,3%). Entre



los 44 pacientes con radiografías de tórax negativas, la ecografía fue unilateralmente positiva en 17 casos (38,6%), bilateralmente positiva en 2 casos (4,6%), negativa en 19 casos (43,2%) y no concluyente en 6 casos (13,6%). Se realizó una tomografía computarizada pulmonar en 9 de los 21 casos discordantes y siempre confirmó los resultados de la ecografía. La concordancia entre la radiografía y la ecografía pulmonar se observó en 42 de 63 casos, 66.7% (Pearson $X^{(2)} = 11.97$, $p = 0.001$).

Estos datos muestran una alternativa interesante a la radiografía simple en la evaluación de la infección respiratoria. Sin embargo, su uso asocia la importante limitación de precisar a un observador altamente cualificado que evite errores diagnósticos.

6.6.3 Tomografía computarizada (TC) de tórax

Es evidente el futuro prometedor de la ecografía en pacientes con ictus y sospecha de infección respiratoria. Sin embargo, a pesar de la utilidad de esta técnica poco ionizante, la **TC** sigue siendo el **“gold standard”** para la evaluación radiológica del pulmón.

En la práctica clínica diaria, se sigue utilizando la radiografía de tórax como primer escalón radiológico en los pacientes con sospecha de NAI. Su accesibilidad constituye un elemento a favor de la realización de esta prueba, sobre todo en pacientes en estado crítico pues evita el desplazamiento de dichos pacientes con una situación clínica inestable. Tiene utilidad, para control del efecto terapéutico. Sin embargo, es conocida su falta de especificidad, pudiendo llevar a error en casos dudosos. Esto ocurre porque como hemos descrito, la fiebre, síntoma cardinal de la infección puede aparecer en el contexto del propio ictus, dificultando el diagnóstico definitivo. Teniendo en cuenta que la NAI, comienza a considerarse como una entidad claramente ligada a la aparición del ictus isquémico, con características morfológicas aún por definir y con un amplio diagnóstico diferencial subyacente, es posible que los hallazgos de la propia técnica de imagen (como la radiografía) sean aún más indeterminados. Ante la sospecha de infección respiratoria en un paciente con ictus, podemos encontrar una neumonitis irritativa secundaria a reflujo gastroesofágico, un síndrome de distress respiratorio agudo, una reagudización de la EPOC y todos ellos podrán tener una radiografía de tórax similar, siendo tratado el paciente de manera semejante en todos los casos. Evidentemente, dado que el origen de todos los cuadros descritos no es el mismo pero el tratamiento sí podría serlo (antibioterapia ante una posible infiltración en la Rx de tórax), los resultados clínicos serán heterogéneos.

Ante la incertidumbre que puede generar la utilización de la radiografía en estos pacientes, el



TC aparece como técnica fiable y más específica. Ofrece un detalle anatómico excelente de la patología pulmonar. Los hallazgos relacionados con la neumonía tales como los nódulos, las opacidades del vidrio esmerilado, la consolidación, los broncogramas aéreos y la distribución centrilobular o perilobular se observan mejor en la TC que en la radiografía de tórax [Niederma n MS, 2001; Roig J, 2003; Wagner AL, 1998; Sharma S, 2007].

En el caso de la TAC, las técnicas disponibles son múltiples siendo la TAC de alta resolución (TACAR) de tórax una de las técnicas de mayor sensibilidad y especificidad.

La TACAR es una técnica especializada que supone la utilización de unos parámetros específicos que lo diferencian de la exploración TC de tórax estándar.

Los parámetros técnicos requeridos son:

- Secciones finas: 1-1.5 mm
- Algoritmo de reconstrucción de alta frecuencia espacial.
- Tiempo de corte: mínimo (si es posible 1 segundo).

La TACAR utiliza técnica convencional secuencial con cortes múltiples contiguos o bien la técnica helicoidal con detector único o multidetector, y a partir de estas técnicas se pueden obtener reconstrucciones volumétricas y multiplanares. Se consigue una resolución espacial de 0.1-0.3 mm, de modo que se consiguen visualizar los bronquios y bronquiolos cuyo diámetro es al menos de 2 ó 3 mms, que se sitúan a más de 1 ó 2 cms de la superficie pleural, así como sus arteriolas acompañantes [Web WR, 2001].

Salvo muy raras excepciones, no se usa contraste intravenoso.

En esencia, las imágenes de la TACAR, mediante el uso de una colimación estrecha y algoritmos de reconstrucción de alta frecuencia espacial, buscan maximizar la resolución espacial y, por lo tanto, abordar una representación patológica de una enfermedad. Maximizar la resolución espacial permite que los hallazgos de dicha técnica se relacionen frecuentemente con los hallazgos de anatomía patológica [Michael B, 2005].

La tomografía computarizada de alta resolución puede ser útil en pacientes con síntomas respiratorios y radiografía normal; en casos de necesitar información adicional sobre los



hallazgos de la radiología convencional, o para buscar enfermedad parenquimatosa o pleural concurrente.

La TACAR mejora la caracterización de las infecciones del parénquima pulmonar y sus complicaciones, [Syrjälä H et al, 1996], aportando más información que la radiografía y la TC convencional[Muller NL,1991]. En la mitad de los casos podemos dar un diagnóstico de certeza y en el 95%, una aproximación correcta. Hasta la fecha, no hay estudios que definan la exactitud de la detección de la NAI por TACAR, sin embargo la información aportada por dicha prueba de imagen es abundantísima, siendo de gran interés para realizar un diagnóstico definitivo. Las desventajas de la tomografía computarizada son la radiación, el coste y la necesidad de traslado del paciente, fundamentalmente.

6.3.4 Resonancia magnética nuclear (RM o RMN)

La **resonancia magnética** combina información estructural y funcional [Wielputz M, 2012]. Además de la morfología, la RM permite un estudio funcional complementario de perfusión, ventilación, mecánica respiratoria y acción cardíaca y flujo sanguíneo [Wielputz M, 2012]. Sin embargo, esta técnica se encuentra infrutilizada en el estudio del tórax por varias razones. Una de las desventajas fundamentales de la RM son sus tiempos de adquisición (15 a 30 minutos), más prolongados que el TC, lo que aumenta la probabilidad de que se produzcan artefactos de movimiento, en una estructura (el tórax) que ya de por sí está especialmente afectado por el movimiento cardíaco y respiratorio, aunque esta dificultad ha sido superada por los avances de la técnica, gracias a que la adquisición de la imagen se obtiene sincronizada con dichos movimientos. Por otra parte, ciertas características tisulares del parénquima pulmonar no lo hacen especialmente apto para la imagen por RM, por presentar numerosas interfaces tejido-aire, lo que determina efectos de susceptibilidad magnética. Otra desventaja importante de la RM es la contraindicación en caso de claustrofobia o en enfermos graves con dispositivos metálicos o portadores de marcapasos y prótesis metálicas. Por el contrario, muestra una clara ventaja sobre el TC al no usar radiaciones ionizantes. Además tiene una excelente resolución del contraste, es sensible al flujo vascular y tiene capacidad multiplanar. Por todo ello, las principales indicaciones de la RM en el tórax se basan en el estudio del mediastino, la pared torácica, y la pleura, mientras que las indicaciones en el estudio de la patología pulmonar son muy limitadas [Mayo JR, 1994]. Aun así, dada la creciente conciencia acerca de la interacción cardiopulmonar, y gracias al desarrollo de técnicas de adquisición cada vez más rápidas que permiten la sincronización cardíaca y respiratoria, la aplicación de la RM se ha ampliado al



estudio del corazón. Sin embargo, a pesar de la creciente utilidad de la RM en el estudio cardiopulmonar y unos valores de sensibilidad y especificidad más que interesantes (95% y 88% respectivamente en comparación con el TC) [Elbel R , 2006], el uso rutinario de la RM actualmente para el estudio de la neumonía no está extendido.

A modo de resumen, en la tabla 4 se especifican las características de cada técnica.

	Radiografía	TAC	RM
Ventajas	Ampliamente disponible Primer escalón diagnóstico	Elevada resolución espacial Alta sensibilidad y especificidad Rapidez de adquisición	Resolución espacial intermedia Resolución de contraste alta Resolución temporal alta Permite estudio funcional No radiación ionizante
Desventajas	Baja sensibilidad y especificidad	Alergia al contraste en caso de usarlo No indicado en pacientes con insuficiencia renal o disfunción tiroidea y necesidad de contraste yodado	Disponibilidad limitada Tiempos de adquisición prolongados Contraindicados en pacientes con implantes
Indicaciones	Neumonía adquirida en la comunidad + neumonía no complicada Detección carcinoma bronquial EPOC Fibrosis quística	Neumonía complicada, neumonía en pacientes de riesgo elevado (ID), TEP, EPOC	Carcinoma bronquial Hipertensión pulmonar Fibrosis quística
Dosis de radiación	0.1 mSv*	TACAR: 0.2-1 mSv TC rutinario: 1-5 mSv	Ninguna

Tabla 4: Características diferenciales entre técnicas de imagen para estudio pulmonar.

*mSv: miliSievert. ID: Inmunodeprimido.

* **Fuente** Mettler FA Jr., Huda W, Yoshizumi TT, Mahesh M: Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: a catalog. Radiology 2008; 248: 254–63.



6.3.5 Patrón radiológico de la NAI

Una vez descritas las características de cada técnica, conocer los hallazgos morfológicos clásicos de la neumonía, otorga un punto de partida en relación con los resultados que se describirán más adelante.

Con frecuencia, la NAI se ha encuadrado dentro de la neumonía nosocomial por su clara relación con el ingreso hospitalario. Igualmente se ha asociado a la neumonía aspirativa, al tener los pacientes con ictus bajo nivel de conciencia y dificultades para controlar la expulsión de secreciones. Tal y como venimos describiendo, la neumonía asociada al ictus constituye una entidad patológica independiente cuyas características morfológicas aún no han sido claramente identificadas, pudiendo tener relación o no con la clásica infección respiratoria por aspiración. No existe una vinculación clásica entre la NAI y el origen viral, y los hallazgos radiológicos en este caso están por describir.

La neumonía por aspiración se encuentra en relación con el paso de contenido gástrico u orofaríngeo a la laringe y tracto respiratorio bajo. La apariencia radiográfica es variable, no obstante, el patrón más común es el infiltrado bilateral y las opacidades multicéntricas. Una distribución basal y perihiliar es común, sobre todo en el pulmón derecho. Así mismo la asociación con derrame pleural, es un hallazgo frecuente [Marik PE, 2001].

La neumonía viral tiene un patrón radiológico que consiste en nódulos mal definidos (de 4 a 10 mm), áreas irregulares de opacidad del vidrio esmerilado peribronquial y consolidación del espacio aéreo. La hiperinflación también suele estar presente debido a la bronquiolitis asociada. La neumonía puede progresar, siendo visible por la rápida confluencia de la consolidación que conduce a un daño alveolar difuso. Dicho daño alveolar consiste en una consolidación del espacio aéreo bilateral o unilateral, homogénea o parcheada y la presencia de opacidad en vidrio esmerilado o nódulos centrilobulares mal definidos [Kim EA, 2002].

Finalmente, en cuanto a la indicación de una técnica de imagen sobre otra, podemos inferir de la explicación anterior, que la radiografía es la técnica de elección de entrada en todos los pacientes con sospecha de infección respiratoria. En los casos en los que la radiografía de tórax sea negativa, o en los pacientes con elevado riesgo de sufrir una infección respiratoria, la TC estaría indicado (Figura 3).



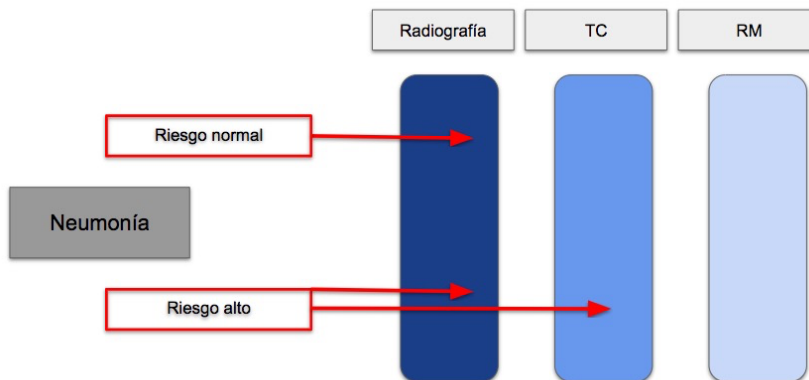


Figura 3. Indicación de la técnica de imagen en función del riesgo de aparición de neumonía.

6.4 Biomarcadores:

La confirmación diagnóstica de la NAI se basa en los hallazgos radiológicos y en los resultados microbiológicos. No existe test bioquímico hoy en día que permita identificar con certeza la existencia de una infección respiratoria cuando ésta se sospecha. Sin embargo, el estudio de los biomarcadores en la NAI está experimentando un amplio desarrollo con el interés de identificar de forma sencilla y no invasiva a sujetos susceptibles de presentar una infección respiratoria (biomarcadores de predicción de NAI) o incluso para ratificar la existencia de la infección (biomarcadores de diagnóstico de NAI). El sistema nervioso central modula la actividad del sistema inmune a través de vías complejas que incluyen el eje adrenal hipotálamo-hipofisario, el nervio vago y el sistema nervioso simpático [Elenkov IJ, 2000; Harms H, 2011]. Como hito relevante asociado a la presencia de infección, tras el ictus aparece un estado de inmunosupresión consistente en una regulación negativa de la respuesta inmune celular sistémica, manifestada por la desactivación funcional de monocitos, células T auxiliares y células T asesinas naturales [Klehmet J, 2009; Wong CH, 2011]. La búsqueda de biomarcadores en la predicción y diagnóstico de la NAI se fundamenta en las modificaciones inmunológicas que acontecen tras el daño isquémico.

Dentro de los biomarcadores más ampliamente analizados en la infección post-ictus encontramos la proteína C reactiva (PCR), los glóbulos blancos (son los más comúnmente analizados y son marcadores de inflamación claramente definidos y usados en la práctica clínica diaria), la procalcitonina (PCT), que discrimina la infección de la inflamación en general



[Sakr Y, 2008; Kofoed K, 2007] y la copeptina, un marcador de estrés útil dado que la inmunosupresión podría estar mediada por cambios en el sistema neuroendocrino. Los biomarcadores descritos previamente y medidos en el ingreso del paciente, han sido identificados como predictores independientes de cualquier infección (fundamentalmente neumonía e infección urinaria) desarrollada al menos 24 horas después de su determinación. Incluso su combinación [glóbulos blancos, PCR y copeptina (AUC: 0,92) y glóbulos blancos, PCR y PCT (AUC: 0,90)] mejora la precisión predictiva sobre el desarrollo de neumonía durante la hospitalización en comparación con cada marcador por sí mismo [Fluri F, 2012]. Sin embargo, la lista de biomarcadores predictores de infección tras el ictus es cada vez más extensa, algunos ejemplos de ello son:

- La interleucina (IL) IL-13 y el interferón- γ independientemente asociados con el desarrollo de infecciones durante el ingreso hospitalario [Salat D, 2012].
- Pro-adrenomedulina regional media o MR-proADM, marcador de estrés que actúa como un agente vasodilatador e hipotensor.
- Receptor activador del plasminógeno tipo uroquinasa soluble o suPAR que desempeña un papel en la localización y promoción de la formación de plasmina, y media los efectos de activación de la transducción de señales independientes de la proteólisis de U-PA, que se utilizan cada vez más para el control de la inflamación sistémica y la sepsis [Donadello K, 2012]. Ambos biomarcadores (MR-proADM y suPAR) medidos en las primeras 24 horas tras el ingreso de pacientes con ictus han sido identificados como predictores de infección [Bustamante A, 2017].
- El amiloide sérico A (SAA), con un papel importante en la atracción de leucocitos y células inmunitarias a los sitios de daño tisular, infección o inflamación [Gabay C, 1999], mostró concentraciones más elevadas en pacientes con ictus infectados que en los no infectados [Azurmendi L, 2017].
- De manera más específica, unos valores elevados del ratio neutrófilos/linfocitos parecen estar relacionados con la predicción de la NAI [Nam KW, 2018]. Dicha relación neutrófilos-lymfocitos es un marcador de inflamación sistémica y de infección, y ha mostrado un valor predictivo potente de neumonía [Curbelo J, 2017; de Jager CP, 2012].

Es posible que la mayoría de NAI ocurran en las primeras 48 horas después del inicio del ictus



[Finlayson O, 2011], por ello la detección de todos estos biomarcadores debe establecerse lo más precozmente posible durante el ingreso para no incurrir en el sesgo de obtener muestras de sangre de pacientes ya infectados.

En cualquier caso, la evidencia actual sobre el papel de estos biomarcadores en la predicción de la neumonía asociada al ictus, es insuficiente, siendo necesaria la realización de estudios que confirmen su utilidad en dicha entidad.

7. Profilaxis y tratamiento.

Como se ha mencionado anteriormente, la morbi-mortalidad asociada a la NAI, provoca un fuerte impacto clínico en los pacientes que la desarrollan. La infección respiratoria post-ictus se asocia con mayores tasas de mortalidad (26% vs. 5%; OR 5.58, 95% IC 4.76, 6.55) [Westendorp WF, 2011], y es la complicación médica con más influencia en la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con ictus [Bustamante A, 2017]. Sin embargo, a pesar de su relevancia clínica, seguimos contando con un arsenal terapéutico poco efectivo que mejore los nefastos resultados pronósticos. La utilidad profiláctica de antibióticos en la infección post-ictus ha sido evaluada en múltiples ensayos clínicos [De falco FA, 1998; Chamorro A, 2006; Harms H, 2008; Lampl Y , 2007; Schwarz S, 2008; Kalra L, 2015; Westendorp WF, 2015; Ulm L, 2017] obteniendo resultados conflictivos. Un metaanálisis recientemente publicado, incluyó los 4488 pacientes [Vermeij JD, 2018] reclutados en los 8 ensayos clínicos enunciados previamente. Los antibióticos empleados difirieron entre los ensayos clínicos analizados. La intervención del estudio variaba en los ocho estudios: fluoroquinolonas en dos estudios: levofloxacina en Chamorro et al 2005 y moxifloxacina en Harms 2008; una tetraciclina (minociclina) en Lampl 2007; un antibiótico betalactámico en Westendorp 2015; una combinación de un antibiótico betalactámico y un inhibidor de betalactamasa en Schwarz 2008; y penicilina en De Falco 1998. En dos estudios, la elección del (tipo de) antibiótico se realizó de acuerdo con el protocolo local del centro participante [Kalra L, 2015; Ulm L, 2016].

Los resultados principales obtenidos de este meta-análisis reflejan que el tratamiento antibiótico profiláctico reduce el número de infecciones en los pacientes con ictus frente al grupo control (19% vs 26%), sobre todo en el caso de infección urinaria (4% vs 10%), pero la tasa de mortalidad hallada fue similar tanto en el grupo que recibió tratamiento antibiótico profiláctico como en el grupo control (17% vs 16% respectivamente). Lo mismo ocurrió en cuanto al resultado funcional deficiente (muerte o dependencia), similar en ambos grupos (53% para el grupo de tratamiento y 55% para el grupo control). Por tanto, a pesar de reducir la tasa



de infecciones en general, la antibioterapia profiláctica no mejora el resultado funcional ni reduce las muertes, lo cual impide aconsejar el uso generalizado de la prevención antibiótica en los pacientes con ictus.

Entre las posibles causas que podrían explicar el fracaso de estos ensayos podemos encontrar los siguientes:

- En la mayoría de estudios los pacientes fueron tratados en unidades de ictus, donde es difícil añadir mayor beneficio a las medidas ya implementadas (movilización precoz, control de la disfagia o medidas generales de higiene). Así mismo, hoy la NAI se entiende como una patología multifactorial, con una aportación relevante de la disfunción de los mecanismos inmunes. Es posible que los antibióticos no sean suficientes en el tratamiento profiláctico teniendo esto en cuenta, y por ello las terapias de modulación inmunológica, dirigidas a las respuestas inmunitarias innatas o adaptativas deterioradas en el ictus agudo, pueden constituir la base para reducir la susceptibilidad a las infecciones.

- El origen microbiológico de las NAI y el espectro de infecciones del tracto respiratorio inferior que complican el ictus (incluyendo la neumonitis aspirativa) necesitan esclarecerse, pues es posible que el tratamiento que precisen sea diferente al que utilizamos en la actualidad para la neumonía nosocomial.

- En los ensayos PASS y STROKE-INF [Westendorp WF, 2015; Kalra L, 2015] se evidenció una tendencia del clínico a sobre-diagnosticar la NAI en comparación con la aplicación de criterios objetivos, lo que refuerza la necesidad de establecer y validar unos criterios diagnósticos de NAI operacionales para la atención clínica y la investigación.

- La selección de los pacientes ha podido ser inadecuada. Un ejemplo de ello lo encontramos en el ensayo STROKE-INF [Kalra L, 2015] donde la elección de pacientes por variables clínicas como la disfagia, a pesar de ser el principal predictor clínico de infección, no parece ser suficiente. Es más, el hecho de que la disfagia sea usualmente evaluada cuando han pasado al menos 24 horas del inicio del ictus es una gran limitación, pues hasta el 50% de las NAIs ocurren en las primeras 48 horas tras el inicio del mismo.

Por tanto, parece muy necesaria la búsqueda de predictores más precoces y objetivos, y la integración de información clínica y biológica, mediante escalas predictivas y biomarcadores plasmáticos, que permite identificar a los pacientes que realmente van a hacer infecciones e



incluir solo a estos en futuros ensayos profilácticos, lo cual a la vez permitirá reducir el número de resistencias al administrar menos tratamientos antibióticos. Para conseguirlo hemos de tener en cuenta que:

- Las escalas clínicas de predicción de riesgo de NAI disponibles, deben ser refinadas para mejorar su sensibilidad y especificidad y ser aplicadas en futuros estudios.
- La mitad de las NAI, se manifiestan durante los dos primeros días tras el inicio de los síntomas, por lo que en estudios futuros, la ventana de prevención debería ser aplicada lo más precozmente posible, centrándose así la terapia en la fase hiperaguda del ictus.

Todos estos elementos fundamentan los resultados negativos de los ensayos sobre prevención antibiótica. Es posible que el enfoque de los estudios publicados fuera simplista y que a la luz de la evidencia creciente debamos tratar a la infección respiratoria asociada al ictus como una entidad independiente, con características diferenciales de la neumonía nosocomial ya conocida. Por ello, para tratarla correctamente, primero debemos conocer a fondo dichos aspectos específicos que nos impiden progresar en su correcto manejo. Debemos establecer un correcto diagnóstico, conocer los hallazgos radiológicos que aparecen en la NAI, qué biomarcadores la definen y otras tantas incógnitas que están por resolver en la complicación médica de peor pronóstico del ictus.

En la búsqueda de la respuesta a algunas de las cuestiones mencionadas, tiene su fundamento esta tesis doctoral.



HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

1. Hipótesis de trabajo.

Establecer un diagnóstico certero de neumonía asociada al ictus, mediante la validación de criterios clínicos a través de la utilización del TC de tórax usado como “gold standard”, permitirá mejorar los criterios diagnósticos de neumonía asociada al ictus (NAI) y así optimizar el tratamiento específico precoz.

La combinación de escalas clínicas y biomarcadores sanguíneos, permitirá detectar de forma precoz a los pacientes con un mayor riesgo de sufrir una infección respiratoria tras el ictus. A su vez, esto permitiría evaluar el beneficio de intervenciones precoces como la profilaxis antibiótica en aquellos pacientes de alto riesgo.



2. Objetivos.

1. Realizar una validación externa de las escalas predictoras de riesgo de neumonía en una cohorte de pacientes ingresados por ictus.
2. Describir por primera vez los hallazgos radiológicos de la Neumonía asociada al ictus mediante TAC de tórax y diferenciarlos de patología no infecciosa.
3. Evaluar y validar los actuales criterios diagnósticos de neumonía asociada al ictus, tomando como referencia para el diagnóstico pacientes explorados mediante TC de tórax.
4. Evaluar nuevos biomarcadores sanguíneos, y validar candidatos descritos previamente, en una cohorte prospectiva de pacientes con ictus grave, diagnosticando la neumonía asociada al ictus con TC de tórax.



RESULTADOS

1. Validación externa de las escalas ISAN, A2DS2 e ISAN para la predicción de la neumonía asociada al ictus.

1.1 Resumen de resultados.

En este trabajo, se realizó un proyecto multicéntrico en el que participaron 7 centros hospitalarios de Andalucía: Stroke induced pneumonia in Andalucía (SIPIA Project). En el momento de realización del estudio, 3 de estos hospitales contaban con unidad de ictus, y los otros cuatro eran hospitales de primer nivel.

Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, 201 pacientes fueron reclutados. La tasa de neumonía asociada al ictus fue del 15.5% (n=31). La escala A2DS2 en la cohorte SIPIA, mostró los valores de sensibilidad más elevados (87%), mientras que las escalas AIS-APS e ISAN presentaron valores de especificidad mayor que los resultados originales (93% y 87%, respectivamente)

Los resultados obtenidos tras realizar un análisis univariante de las características de la muestra en situación basal, mostraron que la edad avanzada, la puntuación más alta de la escala NIHSS al ingreso, la disfagia, la hipertensión, el ingreso en la Unidad de Ictus, los no fumadores y los valores más altos en las escalas A2DS2, ISAN y AIS-APS, se asociaron significativamente con la presencia de neumonía asociada al ictus. Tras la realización de la regresión logística binaria se identificó una puntuación más elevada en la escala NIHSS al ingreso como predictor independiente de NAI (OR= 1.15; Intervalo de confianza (1.06-1.24), P < .001).

Finalmente, los resultados de los parámetros de discriminación obtenidos en nuestra cohorte son similares para las tres escalas. El estadístico C fue de 0.83 (95% IC, 0.76-0.91) para la escala ISAN, 0.80 (95% IC, 0.70-0.89) para la escala A2DS2, y 0.82 (95% IC, 0.74-0.90) para la escala AIS-APS. En cuanto a los valores de calibración, las escalas ISAN y AIS-APS mostraron los mejores resultados tal y como muestra el test de bondad del ajuste de Hosmer-Lemeshow (ISAN y AIS-APS (Cox y Snell R² = 0.206 y 0.174, respectivamente). No ocurrió lo mismo con la escala A2DS2 (Cox y Snell R² = 0.152).



En este estudio se concluye que en nuestra cohorte la validación externa de las escalas mencionadas, mostraron una predicción precisa de NAI además de su capacidad para actuar como herramientas de cribaje para un mejor manejo de la neumonía asociada al ictus. La escala AIS-APS sería recomendable para su utilización en ensayos clínicos futuros.

1.2 Zapata-Arriaza E et al. External Validation of the ISAN, A2DS2, and AIS-APS Scores for Predicting Stroke-Associated Pneumonia. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018 ;27:673-676.

<u>ÁMBITO- PREFIJO</u>	<u>CSV</u>	<u>FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO</u>
GEISER	GEISER-3d3c-cb25-4145-4e59-88da-4844-e64e-bca9	15/05/2020 11:38:02 Horario peninsular
<u>Nº registro</u>	<u>DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN</u>	<u>Validez del documento</u>
00008744e2000019363	https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida	Copia



ARTICLE IN PRESS

External Validation of the ISAN, A2DS2, and AIS-APS Scores for Predicting Stroke-Associated Pneumonia

Elena Zapata-Arriaza, MD,* Francisco Moniche, MD, PhD,* Pardo-Galiana Blanca, MD,* Alejandro Bustamante, MD, PhD,† Irene Escudero-Martínez, MD,* Oscar Uclés, MD,* Ángela Ollero-Ortiz, MD,‡ Jose Antonio Sánchez-García, MD,§ Miguel Ángel Gamero, MD,|| Ángeles Quesada, MD,|| Diana Vidal De Francisco, MD,¶ Mercedes Romera, MD,# Carlos De la Cruz, MD, PhD,** Gema Sanz, MD,†† and Joan Montaner, MD, PhD*

Background: The Prestroke Independence, Sex, Age, National Institutes of Health Stroke Scale (ISAN), Age, Atrial Fibrillation, Dysphagia, male sex, and National Institutes of Health Stroke Scale (A2DS2), and acute ischemic stroke-associated pneumonia score (AIS-APS) scores were created to predict stroke-associated pneumonia (SAP), one of the most important medical stroke complications. External validation of all such scores in an acute stroke population was the aim of our study. **Methods:** Patients with ischemic or hemorrhagic stroke were prospectively enrolled in the multicenter Stroke-Induced Pneumonia in Andalucía project between October 2014 and May 2016. Receiver operating characteristic curves and linear regression analyses were used to determine discrimination ability of the scores. The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test and the plot of observed versus predicted SAP risk were used to assess model calibration. **Results:** Among 201 included patients, SAP rate was 15.5% (31). Higher ISAN, A2DS2, and AIS-APS scores were related to SAP (all $P < .001$). The C statistic was .83 (95% confidence interval [CI], .76-.91) for the ISAN score, .80 (95% CI, .70-.89) for the A2DS2 score, and .82 (95% CI, .74-.90) for the AIS-APS score, suggesting good discrimination. The ISAN and AIS-APS scores showed good calibration (Cox and Snell $R^2 = .206$ and .174, respectively). The A2DS2 score showed the highest sensitivity (87%), and the AIS-APS score showed the highest specificity (92.8%). **Conclusions:** In our cohort, the external validation of ISAN, A2DS2, and AIS-APS scores have demonstrated their accurate prediction of SAP and the ability of these scores as screening tools to better manage SAP. The AIS-APS score would be recommendable for the

From the *Neurology Department, Biomedicine Institute of Seville (IBIS), University Hospital Virgen del Rocío and Macarena, Seville, Spain; †Neurovascular Research Laboratory, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Barcelona, Spain; ‡Neurology Department, Serranía de Ronda Hospital, Ronda, Spain; §Neurology Department, Málaga Regional Hospital, Málaga, Spain; ¶Neurology Department, University Hospital Virgen de Macarena, Seville, Spain; ¶Neurology Department, Jaen Hospital Complex, Jaen, Spain; #Neurology Department, University Hospital Virgen de Valme, Seville, Spain; **Neurology Department, University Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, Spain; and ††Neurology Department, Huelva University Hospital Complex, Huelva, Spain. Received December 27, 2016; revision received July 24, 2017; accepted September 27, 2017.

Grant support: This project was partially funded by the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) project PI14/00971. The Improving Translational Research Potential at the Institute of Biomedicine of Seville project has the registration number REGPOT-2013-1. Address correspondence to Joan Montaner, MD, PhD, Neurology Department, Biomedicine Institute of Seville (IBIS), Virgen del Rocío and Virgen Macarena University Hospital, Av Manuel Siurot sn, 41013 Seville, Spain. E-mail: jmontaner-ibis@us.es. 1052-3057/\$ - see front matter © 2017 National Stroke Association. Published by Elsevier Inc. All rights reserved. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.059>

Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, Vol. ■■■, No. ■■■ (■■■), 2017: pp ■■■-■■■

1



ARTICLE IN PRESS

development of future clinical trials. **Key Words:** Stroke—stroke-associated pneumonia—infection—score—A2DS2—AIS-APS—ISAN.
 © 2017 National Stroke Association. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Background

Pneumonia is a major medical complication after stroke that contributes to increased morbidity and mortality among the stroke population. Patients with stroke-associated pneumonia (SAP) have a 3-fold increased risk of 30-day mortality after adjusting for admission severity.¹ SAP risk prediction could help in targeting interventions to reduce the incidence at highest-risk patients and to facilitate appropriate patient selection for clinical trials using preventive interventions. Recently, different studies have identified independent risk factors for SAP development.^{2,5} Some of these risk factors have been included into scoring systems for stroke pneumonia.^{6,9} Age, Atrial Fibrillation, Dysphagia, male sex, and National Institutes of Health Stroke Scale (A2DS2) was developed from the Berlin Stroke Registry cohort and externally validated its predictive properties in the independent Northwest Germany Stroke Registry.⁶ Shortly after, the acute ischemic stroke-associated pneumonia score (AIS-APS) was developed based on the China National Stroke Registry. External validation was performed using the prospective Chinese Intracranial Atherosclerosis Study.⁷ Finally, the Prestroke Independence, Sex, Age, National Institutes of Health Stroke Scale (ISAN), the most recently introduced score in this category, was developed and internally validated in a national UK cohort of patients with stroke.⁸ All of them were designed to assess the risk of in-hospital SAP based on routinely collected data.

Our aim was to externally validate and compare these 3 clinical scores in the Stroke-Induced Pneumonia in Andalucía (SIPIA) Registry, a multicenter, prospective, ischemic and hemorrhagic stroke population study.

Methods

Study Population

Consecutive patients admitted to the SIPIA Registry participating hospitals between October 2014 and May 2016 were included. The SIPIA is a prospective, observational, and multicenter study developed in 7 hospitals from the south of Spain. Three of them included the stroke unit, and the other 4 were first-level hospitals. The study was approved by our institutional review committee. Patients eligible for the study were those older than 18 years old with ischemic or hemorrhagic stroke (excluding subarachnoid, subdural, and epidural hemorrhages). All patients or their designated relatives were informed about study participation, and informed written consent was obtained. Exclusion criteria were a preadmission modified

Rankin Scale (mRS) score of 4 or higher, intensive care unit admission, antibiotic therapy administered in the last 24 hours prior to patient admission, and white blood cell count greater than 11.000.

Study Definitions

Patient follow-up was scheduled in 2 visits. The first evaluation was carried out within the first 24 hours of stroke onset and included demographical data, preadmission mRS score, stroke risk factors, current stroke data (National Institutes of Health Stroke Scale [NIHSS] score and Glasgow Coma Scale [GCS], glycemia admission values, and dysphagia screen (based on the Acute Stroke Dysphagia Screen test,⁹ performed within the first 24 hours from stroke onset). The second visit was done when the patient suffered symptoms related to respiratory tract infection, or at discharge if the patient did not suffer pneumonia. In this visit, the mRS score was recorded.

In this study, SAP was diagnosed by the treating physician according to the Centers for Disease Control and Prevention criteria for hospital-acquired pneumonia,¹⁰ based on clinical and laboratory data of respiratory tract infection (fever, cough, auscultatory respiratory crackles, new purulent sputum, or positive sputum culture), and supported by typical chest X-ray.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed with the SPSS 21.0. Statistical significance was determined at a level of .05. Discrimination was assessed by calculating the area under the receiver operating characteristic curve. Calibration was assessed by performing the Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test. Univariate and multivariable logistic regression was performed to determine the independent predictors of SAP after acute ischemic stroke in the present cohort.

Results

The baseline characteristics of the sample are summarized in Table 1. Among 201 included patients, the SAP rate was 15.5% (31). The C statistic was .83 (95% confidence interval [CI], .76–.91) for the ISAN score, .80 (95% CI, .70–.89) for the A2DS2 score, and .82 (95% CI, .74–.90) for AIS-APS score, suggesting good discrimination. The Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test showed that ISAN and AIS-APS scores also had a good calibration (Cox and Snell R² = .206 and .174, respectively), but not the A2DS2 score (Cox and Snell R² = .152) (Table 2). The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and



ARTICLE IN PRESS

STROKE-ASSOCIATED PNEUMONIA SCORE VALIDATION

3

Table 1. Baseline characteristics of the sample (N = 201)

Variable	N	%
Male	130	64.4
Age (median [IQR])	73 (61-81)	
NIHSS on admission (median [IQR])	10 (5-18)	
Infection day (median [IQR])	7 (3-11)	
Ischemic stroke	170	84.2
Intravenous fibrinolysis	44	21.8
PACI	86	42.6
Stroke unit admission	134	66.3
Hypertension	144	71.3
Diabetes	64	39.2
Smoker	47	23.3
Alcohol	46	22.8
Dyslipidemia	97	48
Atrial fibrillation	49	24.4
Prior stroke	47	23.3
COPD	15	7.4
Ischemic coronary disease	51	25.2
Chronic kidney disease	19	9.512
Peripheral artery disease	12	5.9
SAP	31	15.5

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; IQR, interquartile range; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; PACI, partial anterior circulation infarct.

Table 2. Discrimination and calibration parameters of scores in the SIPIA cohort

	A2DS2	AIS-APS	ISAN
Discrimination	.80	.82	.83
AUROC (95% CI)	(.70-.89)	(.74-.90)	(.76-.91)
Calibration, goodness of fit (Cox and Snell R ²)	.152	.174	.206

Abbreviations: A2DS2, Age, Atrial Fibrillation, Dysphagia, male sex, and National Institutes of Health Stroke Scale; AIS-APS, acute ischemic stroke-associated pneumonia score; AUROC, area under the receiver operating characteristic curve; CI, confidence interval; ISAN, Prestroke Independence, Sex, Age, National Institutes of Health Stroke Scale; SIPIA, Stroke-Induced Pneumonia in Andalucía.

Table 4. SAP rates (%) regarding the presence or absence of the variable in the SIPIA cohort

Variable	Yes	No	P
Dysphagia	90.3	9.7	.001
Hypertension	87.1	12.9	.036
Stroke unit	51.6	48.4	.047
Smoker	3.2	96.8	.004
Age > 75 y	28.4	6.7	<.001
NIHSS			
NIHSS 0-4	6	94	<.001
NIHSS 5-9	5.4	94.6	
NIHSS 10-14	18.5	81.5	
NIHSS > 15	38	62	
A2DS2			
A2DS2 0-4	4.6	95.4	<.001
A2DS2 5-10	23.9	76.1	
AIS-APS			
AIS-APS 0-20	11.9	88.1	<.001
AIS-APS 21-35	45.5	54.5	
ISAN			
ISAN 0-10	5.9	94.1	<.001
ISAN 11-22	41.7	58.3	

Abbreviations: A2DS2, Age, Atrial Fibrillation, Dysphagia, male sex, and National Institutes of Health Stroke Scale; AIS-APS, acute ischemic stroke-associated pneumonia score; ISAN, Prestroke Independence, Sex, Age, National Institutes of Health Stroke Scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; SIPIA, Stroke-Induced Pneumonia in Andalucía.

Scores' cut point: A2DS2 low risk = 0-4. A2DS2 high risk: 5-10. AIS-APS low-medium risk: 0-20. AIS-APS high-very high risk: 21-35. ISAN low-medium risk: 0-10. ISAN high-very high risk: 11-22.

negative predictive value of each score is compared with original score values in Table 3. The A2DS2 score showed high sensitivity (87%), and the AIS-APS and ISAN scores showed high specificity (92.8% and 87.2%, respectively). The univariate logistic regression analysis results of the risk factors showed that older age, higher admission NIHSS score, dysphagia, hypertension, stroke-unit admission, being nonsmokers, and higher A2DS2, ISAN, and AIS-APS values were significantly associated with SAP (Table 4). The multivariate logistic regression analysis demonstrated that

Table 3. Original and SIPIA cohort sensitivity, specificity, PPV, and NPV of each score

	Original A2DS2 (%)	SIPIA A2DS2 (%)	Original AIS-APS (%)	SIPIA AIS-APS (%)	Original ISAN (%)	SIPIA ISAN (%)
Sensitivity	72	87	73	32	NR	62
Specificity	67	51	80	93	NR	87
PPV	15	24	22	45	NR	42
NPV	97	95	97	88	NR	94

Abbreviations: A2DS2, Age, Atrial Fibrillation, Dysphagia, male sex, and National Institutes of Health Stroke Scale; AIS-APS, acute ischemic stroke-associated pneumonia score; ISAN, Prestroke Independence, Sex, Age, National Institutes of Health Stroke Scale; NPV, negative predictive value; NR, not reported; PPV, positive predictive value; SIPIA, Stroke-Induced Pneumonia in Andalucía.



ARTICLE IN PRESS

4

higher admission NIHSS values were related to higher risk of SAP (odds ratio = 1.15; CI (1.06-1.24), $P < .001$).

Discussion

Our results showed that the ISAN, A2DS2, and AIS-APS scores have a good discrimination in SAP risk prediction. Also in AIS-APS and ISAN scores, this study has demonstrated a good calibration in the SIPIA cohort. A2DS2 score calibration in our sample (Cox and Snell $R^2 = .152$) differs from original results. This is the first prospective study for comparative ISAN, A2DS2, and AIS-APS external validation. Such scores allow the identification of patients at high risk of SAP, which is important for clinical practice and stroke trials, especially in the study of early prophylactic antibiotics.^{11,12} In the present study, the SAP rate was 15.5% higher than previous rates reported in mentioned scores. Such rate can be related to management differences between stroke unit patients (66% in our study) and the general hospitalization ward. In our cohort, higher admission NIHSS values were related to higher risk of SAP, which is similar to results of prior studies.^{6,8} Sensitivity, specificity, PPV, and negative predictive value are similar to original values, improving some of them, except for the ISAN score, whose results were not reported. Our results suggest that A2DS2 might be the best score in the identification of patients at high risk of SAP. None of the scores shows good PPV in our cohort.

Among the strengths of the present study is the prospective and multicenter design. In addition, supervision and recording of data collection by a single physician (E.Z.A) has limited any registration bias. To our knowledge, this is the first study for comparative ISAN, A2DS2, and AIS-APS external validation. Some limitations of the present study are the small sample size and the percentage of study patients treated in the stroke unit (66%). However, main restriction is the lack of validated criteria for SAP diagnosis. The physician's judgment might have interfered with the recorded outcomes. Recently, the Pneumonia in Stroke Consensus group has proposed a consensus operational criteria for the diagnosis of SAP based on the Centers for Disease Control and Prevention criteria.¹³ The mentioned criteria require prospective evaluation and validation in stroke patients to determine their validity on daily clinical practice. Given that there are no definitive laboratory or image diagnostic criteria for SAP, sensitivity scores, such as the A2DS2, allow us to identify patients at high risk of SAP. Laboratory or radiological markers could be measured in such patients in order to detect their values in high-probability definitive SAP patients.

E. ZAPATA-ARRIAZA ET AL.

This might involve a SAP diagnostic criteria improvement. On the other hand, specific scores, such as the AIS-APS and ISAN, could guide prophylactic SAP treatment trials.

Conclusion

In conclusion, our study prospectively validates the predictive accuracy of the A2DS2, AIS-APS, and ISAN scores in SAP identification. Such scores are a simple way to identify high-risk SAP patients, and they might be helpful for image or laboratory marker detection in those patients in clinical routine and stroke trials.

References

1. Katzan IL, Cebul RD, Husak SH, et al. The effect of pneumonia on mortality among patients hospitalized for acute stroke. *Neurology* 2003;60:620-625.
2. Hannawi Y, Hannawi B, Rao CP, et al. Stroke-associated pneumonia: major advances and obstacles. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:430-443.
3. Finlayson O, Kapral M, Hall R, et al. Risk factors, inpatient care, and outcomes of pneumonia after ischemic stroke. *Neurology* 2011;77:1338-1345.
4. Chumbler NR, Williams LS, Wells CK, et al. Derivation and validation of a clinical system for predicting pneumonia in acute stroke. *Neuroepidemiology* 2010;34:193-199.
5. Sellars C, Bowie L, Bagg J, et al. Risk factors for chest infection in acute stroke: a prospective cohort study. *Stroke* 2007;38:2284-2291.
6. Hoffmann S, Malzahn U, Harms H, et al. Development of a clinical score (A2DS2) to predict pneumonia in acute ischemic stroke. *Stroke* 2012;43:2617-2623.
7. Ji R, Shen H, Pan Y, et al. Novel risk score to predict pneumonia after acute ischemic stroke. *Stroke* 2013;44:1303-1309.
8. Smith CJ, Bray BD, Hoffman A, et al. Can a novel clinical risk score improve pneumonia prediction in acute stroke care? A UK multicenter cohort study. *J Am Heart Assoc* 2015;13:4.
9. Edmiaston J, Connor LT, Loeht L, et al. Validation of a dysphagia screening tool in acute stroke patients. *Am J Crit Care* 2010;19:357-364.
10. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1998;16:128-140.
11. Westendorp WF, Vermeij JD, Vermeij F, et al. Antibiotic therapy for preventing infections in patients with acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(1):CD008530.
12. Schwarz S. Prophylactic antibiotic therapy for preventing poststroke infection. *Neurother* 2016;13:783-790.
13. Smith CJ, Kishore AK, Vail A, et al. Diagnosis of stroke-associated pneumonia: recommendations from the Pneumonia in Stroke Consensus Group. *Stroke* 2015;46:2335-2340.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008744e2000019363

CSV

GEISER-3d3c-cb25-4145-4e59-88da-4844-e64e-bca9

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

15/05/2020 11:38:02 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



2. Hallazgos en la tomografía computarizada de tórax y validación de criterios clínicos de neumonía asociada al ictus.

2.1 Resumen de los resultados.

Para detallar el patrón radiológico de la NAI en el TACAR de tórax y evaluar el rendimiento diagnóstico de los criterios clínicos PISCES de la NAI basados en los hallazgos de la prueba de imagen considerada “gold standard” (TC), se realizó un estudio observacional, unicéntrico y prospectivo.

Se incluyeron 45 pacientes, de los cuales tres fallecieron y uno presentó agitación psicomotriz impidiendo la realización del TACAR de tórax. La tasa de neumonía asociada al ictus probable acorde a los criterios PISCES en los 41 pacientes a los que se les realizó TACAR fue del 19.5% (N=8); sin embargo no se realizó ningún diagnóstico de NAI definitiva según estos criterios dada la pobre calidad de las radiografías de tórax, que impedían una correcta valoración de la prueba de imagen. Un 12.2% (N=5) de la muestra presentó bronconeumonía en el TACAR de tórax.

El patrón de los hallazgos radiológicos en la muestra completa y según la presencia o no de NAI se muestra en la figura 4.

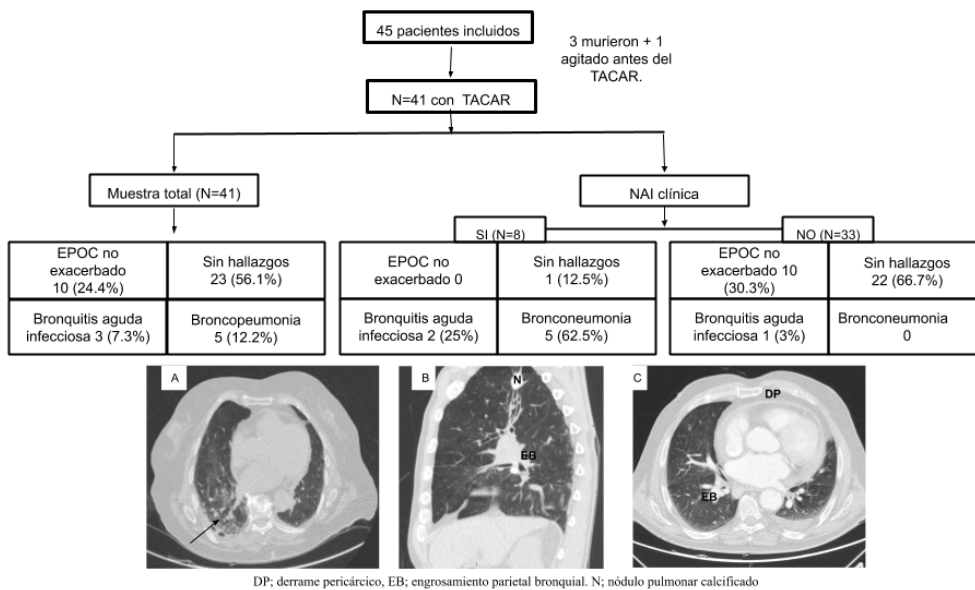


Figura 4. Hallazgos radiológicos en el TACAR de tórax en la muestra completa y según la presencia de NAI (N=41). Se incluyen ejemplos radiológicos obtenidos en el estudio. (B) Bronconeumonía en un paciente con sospecha clínica. Condensación basal derecha con opacidad en vidrio deslustrado adyacente a dicha consolidación. Flecha: áreas del lóbulo inferior derecho. (C) Bronquitis infecciosa en paciente con sospecha clínica. Engrosamiento pared bronquial con secreciones endoluminales. (D) Bronquitis infecciosa en paciente sin sospecha clínica. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. DP: derrame pericárdico, N; nódulo pulmonar calcificado, EB; engrosamiento bronquial.

Los criterios clínicos mostraron elevada sensibilidad y especificidad para la detección de cualquier infección del tracto respiratorio y bronconeumonía (condensación pulmonar) (87.5%/96.9% y 100%/91.6% respectivamente). El estadístico C para los criterios clínicos fue del 0.92 (95% intervalo de confianza, 0.78-1.00) para cualquier infección del tracto respiratorio y 0.96 (95% IC, 0.89-1.00) para bronconeumonía.

En el anexo 1 aparecen resultados no publicados en el artículo original. Muestran datos de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y curvas ROC de los criterios clínicos y las escalas A2DS2, ISAN y AIS-APS para el diagnóstico de cualquier infección respiratoria (bronquitis aguda infecciosa y bronconeumonía) y de bronconeumonía en base a los hallazgos del TACAR.

Este estudio nos permitió separar por primera vez la bronquitis y la condensación lobar bajo la misma presentación clínica. Dada la exactitud del TACAR en el diagnóstico de la NAI, un hallazgo negativo en pacientes con sospecha clínica, podría guiar estudios futuros que nos orienten hacia el ahorro de antibióticos, evitando las resistencias a los mismos. Nuestros resultados muestran que los criterios PISCES exhiben una elevada sensibilidad para la detección de cualquier infección respiratoria en pacientes ingresados por ictus, así como para la presencia de una bronconeumonía en el mismo perfil de pacientes. Dichos criterios constituyen una herramienta interesante para el cribaje de pacientes con sospecha clínica de NAI.



2.2 Zapata-Arriaza E et al. Chest Computed Tomography Findings and Validation of Clinical Criteria of Stroke Associated Pneumonia. *J Stroke*. 2019;21:217-219

<u>ÁMBITO- PREFIJO</u>	<u>CSV</u>	<u>FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO</u>
GEISER	GEISER-3d3c-cb25-4145-4e59-88da-4844-e64e-bca9	15/05/2020 11:38:02 Horario peninsular
<u>Nº registro</u>	<u>DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN</u>	<u>Validez del documento</u>
00008744e2000019363	https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida	Copia



Chest Computed Tomography Findings and Validation of Clinical Criteria of Stroke Associated Pneumonia

Elena Zapata-Arriaza,^a Pilar Serrano-Gotarredona,^b Silvia Navarro-Herrero,^b Francisco Moniche,^a Blanca Pardo-Galiana,^a Esther Pallisa,^c Ángela Vega-Salvatierra,^a Fernando Mancha,^a Irene Escudero-Martínez,^a Alejandro Bustamante,^d Joan Montaner^{a,e}

^aStroke Research Program, Institute of Biomedicine of Seville (IBIS)/ University Hospital Virgen del Rocío/CSIC/University of Seville, Seville, Spain

^bDepartment of Radiology, University Hospital Virgen del Rocío, Seville, Spain

^cDepartment of Radiology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

^dNeurovascular Research Laboratory, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Barcelona, Spain

^eDepartment of Neurology, University Hospital Virgen Macarena, Seville, Spain

Dear Sir:

Multiple terms have been used to describe chest infection in stroke patients. Pneumonia in Stroke Consensus (PISCES) Group has set stroke associated pneumonia (SAP) diagnostic criteria consensus¹ as a starting point in the identification of this pathology. However, SAP assessment still involves a particular challenge,² especially if chest radiography is taken into account, due to significant interobserver variability in interpretation and its limited use in the early stages.³ In fact, the wide SAP incidence range in stroke units (3.9% to 44%)⁴ reflects the insufficient evidence about diagnostic accuracy of clinical symptoms or laboratory tests for SAP.² Thorax high resolution computed tomography (THRCT) is a useful adjunct to conventional radiography and an accurate study to identify underlying findings in stroke patients, which could serve as a guide in risk score or diagnostic criteria validation.

To describe for the first time SAP imaging pattern on THRCT, and to evaluate diagnostic performance of SAP clinical criteria based on THRCT findings, we conducted a monocentric, prospective, observational study (approved by our Institutional Review Committee [ID 0103-M1-14]). The patients eligible for the study were those with ischemic stroke and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ≥ 10 on admission, stroke symptoms onset to inclusion time was ≤ 24 hours, and informed consent signed by the patient or a relative at inclusion. Mechanical ventilation pneumonia patients transferred from intensive care unit

and stroke patients with antibiotic therapy received within last 24 hours before hospital admission were excluded. Dysphagia was evaluated within the first 24 hours with the Acute Stroke

Table 1. Baseline characteristics of the stroke patients that were include in the study and received thorax high resolution computed tomography (n=41)

Variable	Value
Male sex	21 (51.2)
Age (yr)	75 (67–82)
NIHSS on admission	20 (15–22)
Time to respiratory infection (day)	7 (3–13)
Smoker	12 (29.3)
Ex-smoker	8 (19.5)
Atrial fibrillation	19 (46.3)
COPD	8 (19.5)
Intravenous fibrinolysis	26 (63.4)
Thrombectomy	13 (31.7)
Dysphagia	31 (75.6)
Urinary tract infection	5 (12.1)
Phlebitis	1 (2.4)
Clinical respiratory infection (PISCES probable)	8 (19)
SAP on THRCT (bronchopneumonia)	5 (12.2)
Any LRTI on THRCT	8 (19.5)

Values are presented as number (%) or median (interquartile range). NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; PISCES, Pneumonia in Stroke Consensus; SAP, stroke associated pneumonia; THRCT, thorax high resolution computed tomography; LRTI, low respiratory tract infection.

Copyright © 2019 Korean Stroke Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

pISSN: 2287-6391 • eISSN: 2287-6405

<http://j-stroke.org> 1



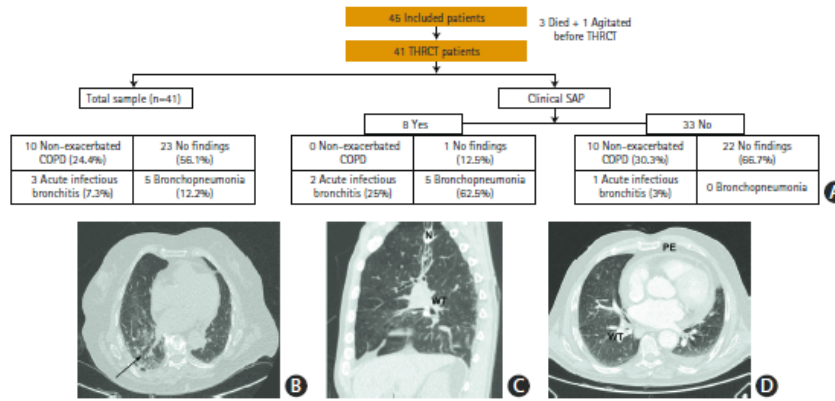


Figure 1. (A) Radiological pattern findings in thorax high resolution computed tomography (THRCT) in the whole sample and regarding clinical stroke associated pneumonia (SAP) (n=41), including illustration of main radiological findings in the sample. (B) Bronchopneumonia in a patient with clinical suspicion. Right basal consolidation with ground glass opacity adjacent to the consolidating areas of the lower right lobe (black arrow). (C) Infectious bronchitis in a patient with clinical suspicion. Wall thickening with endoluminal secretions. (D) Infectious bronchitis in a patient without clinical suspicion. COPD, chronic obstructive pulmonary disease; PE, pericardial effusion; WT, bronchial wall thickening; N, calcified lung nodule.

Table 2. Sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of clinical criteria, compared to thorax high resolution computed tomography in any low respiratory tract infection detection and bronchopneumonia

Reference	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
PISCES (probable SAP): any LRTI	87.5	96.9	87.5	96.9
PISCES (probable SAP): bronchopneumonia	100	91.6	62.5	100

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; PISCES, Pneumonia in Stroke Consensus; SAP, stroke associated pneumonia; LRTI, low respiratory tract infection.

Dysphagia Screen test.⁵ Chest radiography and laboratory test were run following neurologist criteria during admission. A non-contrast THRCT was performed between 5th and 7th day of admission in all included patients, independently of the suspicion or not of respiratory infection. Every THRCT was evaluated by two skilled thorax radiologists, and discrepancies reviewed by another expert thorax radiologist, all blinded to the clinical data. In this study, SAP was diagnosed by treating physician according to diagnostic categories established by the PISCES criteria.² These categories are probable and definite SAP.

Forty-five patients were included. Three patients died and one presented with psychomotor agitation before THRCT performance, so they were excluded for the study. PISCES probable SAP rate was 19.5% (n=8). Baseline characteristics of the sample are shown in Table 1. There was no patient with PISCES definite SAP according to treating physician criteria. Moreover, chest radiography low quality was insufficient to a correct in-

terpretation of some cases to be considered definite SAP. The pattern of radiological findings in THRCT of the full sample and regarding probable SAP are shown in Figure 1.

Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive values of clinical criteria for any low respiratory tract infection (LRTI) and bronchopneumonia alone are shown in Table 2. Clinical criteria showed high sensitivity and specificity for both any LRTI and bronchopneumonia (87.5%/96.9% and 100%/91.6%). The C statistic for clinical criteria was 0.92 (95% confidence interval [CI], 0.78 to 1.00) for any LRTI and 0.96 (95% CI, 0.89 to 1.00) for bronchopneumonia.

Our study shows for the first time thorax computed tomography (CT) radiological findings of stroke associated respiratory infections, and this allowed us to conduct the first prospective study for external validation of PISCES clinical criteria, using THRCT as an accurate image test to confirm or rule out clinical suspicions. Our SAP rate (12.2%), identified on thorax CT, remains

2 <http://j-stroke.org>

<https://doi.org/10.5853/jos.2018.03251>



within the limits currently described in a systematic review.⁶

Our cohort is representative of standard stroke care in severe strokes with large vessel occlusions with 63.4% receiving intravenous thrombolysis and 31.7% thrombectomy; these reperfusion therapies did not influence SAP rate (Supplementary Table 1).

Clinical presentation of pneumonia in patients who had stroke can be non-specific; since cough is impaired⁷ and sputum microbiological samples have limited availability and poor clinical yield.⁶ The use of chest radiography is recommended by international guidelines¹ when pneumonia is suspected. However, chest radiography has been demonstrated to be an insensitive method, with <40% of new infiltrates on chest radiography in a stroke population⁸ and a low accuracy test.³

Some limitations of the present study are small sample size and the low quality of chest radiography, avoiding correct interpretation and making comparison between radiological tests difficult. However, we believe that even with such small sample size our study brings objective data on the descriptive findings of respiratory infections using chest CT for the first time in stroke patients, showing its usefulness and feasibility.

In fact, this is the first time we can separate bronchitis and lobar condensation, under the same clinical presentation. Probably an increase of sample size will identify even a broader spectrum of findings in SAP. Given high accuracy on thorax CT in SAP diagnosis, a negative THRCT in patients with clinical suspicion, could guide further studies that allow us antibiotic saving, avoiding antibiotic resistance development in hospitalized patients. This study shows that PISCES criteria exhibit a high sensitivity for LRTI and bronchopneumonia detection, defining an interesting tool for screening patients in case of suspected SAP. Although further validation is needed, and multicentric studies will be probably required to get adequate sample size for such type of complex studies, PISCES criteria set an interesting starting point that could be associated with other infection biomarkers to guide future prophylactic antibiotic clinical trials.

Supplementary materials

Supplementary materials related to this article can be found online at <https://doi.org/10.5853/jos.2018.03251>.

References

1. Smith CJ, Kishore AK, Vail A, Chamorro A, Garau J, Hopkins

SJ, et al. Diagnosis of stroke-associated pneumonia: recommendations from the Pneumonia in Stroke Consensus Group. *Stroke* 2015;46:2335-2340.

2. Kishore AK, Vail A, Chamorro A, Garau J, Hopkins SJ, Di Napoli M, et al. How is pneumonia diagnosed in clinical stroke research? A systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2015;46:1202-1209.
3. Hayden GE, Wrenn KW. Chest radiograph vs. computed tomography scan in the evaluation for pneumonia. *J Emerg Med* 2009;36:266-270.
4. Hannawi Y, Hannawi B, Rao CP, Suarez JI, Bershad EM. Stroke-associated pneumonia: major advances and obstacles. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:430-443.
5. Edmiaston J, Connor LT, Loehr L, Nassief A. Validation of a dysphagia screening tool in acute stroke patients. *Am J Crit Care* 2010;19:357-364.
6. Kishore AK, Vail A, Jeans AR, Chamorro A, Di Napoli M, Kalra L, et al. Microbiological etiologies of pneumonia complicating stroke: a systematic review. *Stroke* 2018;49:1602-1609.
7. Ward K, Seymour J, Steier J, Jolley CJ, Polkey MI, Kalra L, et al. Acute ischaemic hemispheric stroke is associated with impairment of reflex in addition to voluntary cough. *Eur Respir J* 2010;36:1383-1390.
8. Kalra L, Hodsoll J, Irshad S, Smithard D, Manawadu D; STROKE-INF Investigators. Comparison of the diagnostic utility of physician-diagnosed with algorithm-defined stroke-associated pneumonia. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 2016; 87:1163-1168.

Correspondence: Joan Montaner Villalonga
Neurovascular Research Laboratory, Institute of Biomedicine of Seville (IBIS),
Calle Antonio Maura Montaner, 41013 Sevilla, Spain
Tel: +34-956923067
Fax: +34-956923101
E-mail: jmontaner-ibis@us.es

Received: November 19, 2018
Revised: January 17, 2019
Accepted: January 18, 2019

This project was partially funded by the ISCIII project P14/00971. The ITRIBIS project (Improving Translational Research Potential at the Institute of Biomedicine of Seville) has the registration number REGPOT-2013-1. Cooperative Cerebrovascular Disease Research Network (INVICTUS+) (RD16/0019/0015). Fernando Mancha is supported by a Río Hortega contract. Alejandro Bustamante is supported by a Juan Rodes research contract (JR16/0008) from Instituto de Salud Carlos III.

To the Pneumonia in Stroke Consensus (PISCES) Group and specially to Craig Smith and Andreas Meisel for interesting conversations on the use of chest CT and other biomarkers for the diagnosis of post stroke pneumonia.

The authors have no financial conflicts of interest.

<https://doi.org/10.5853/jos.2018.03251>

<http://j-stroke.org> 3



Supplementary Table 1. Clinical respiratory infection (according to PISCES probable criteria) rate and any low respiratory tract infection on THRCT regarding intravenous fibrinolysis and mechanical thrombectomy

Variable	Yes	No	P
Clinical respiratory infection (PISCES probable)			
Intravenous fibrinolysis	5 (19.2)	21 (80.7)	0.95
Mechanical thrombectomy	2 (15.3)	11 (84.6)	0.65
Any low respiratory tract infection on THRCT			
Intravenous fibrinolysis	6 (23.1)	20 (76.9)	0.44
Mechanical thrombectomy	2 (15.3)	11 (84.6)	0.65

Values are presented as number (%).
PISCES, Pneumonia in Stroke Consensus; THRCT, thorax high resolution computed tomography.



3. Valor predictivo de los biomarcadores para el diagnóstico precoz de la neumonía asociada al ictus.

3.1 Resumen de resultados.

Para confirmar la precisión diagnóstica de biomarcadores candidatos para la NAI, reclutamos prospectivamente a pacientes con ictus isquémico con una puntuación en la escala NIHSS \geq 10. Se recopilaron muestras de sangre en el momento del ingreso, a las 24 y 48 horas desde el inicio del ictus. Los biomarcadores analizados por inmunoensayos fueron MRproADM, suPAR, PCR y SAA.

Igualmente se incluyeron 45 pacientes, de los cuales tres fallecieron y uno presentó agitación psicomotriz impidiendo la realización del TACAR de tórax. La tasa de neumonía asociada al ictus probable acorde a los criterios PISCES en la muestra total fue del 17.8% (n=8).

De acuerdo con los criterios PISCES, los pacientes con NAI probable tendieron a presentar niveles más altos de MR-proADM a las 24 h (P = 0.083) y niveles más altos de suPAR a las 48 h (P = 0.095). No hubo diferencias significativas para PCR y SAA entre ninguna de las visitas. Sin embargo, con respecto a los hallazgos en TACAR de tórax, la MR-proADM a las 24 h (P = 0.040) y tanto suPAR como SAA a las 48 h (P = 0.037 y P = 0.057) se asociaron con la aparición de NAI. A las 24 h, un punto de corte de MR-proADM > 1.023 nmol / L tenía una sensibilidad del 80% y una especificidad del 72.2% para la neumonía. A las 48 h, tanto SAA > 25.15 mg / dL (60% de sensibilidad, 85.7% de especificidad) como suPAR > 3.14 ng / mL (80% de sensibilidad, 57.1% de especificidad) se asociaron con la presencia de infección. La combinación de SAA > 25.15 mg / dL y suPAR > 3.14 ng / mL a las 48 h tenía una sensibilidad del 80% y una especificidad del 95.8% cuando ambos biomarcadores estaban por encima del límite, y una sensibilidad del 60% y una especificidad del 94.1% cuando uno de ellos estaba por encima del límite.

En conclusión, entre los biomarcadores explorados, la MRproADM parece mostrar resultados interesantes para la predicción de NAI, dada su elevación precoz en pacientes con ictus que sufren una infección respiratoria. Así mismo, la combinación del SAA/SuPAR mejora el valor predictivo especialmente añadiendo especificidad, pero en tiempos más tardíos.



3.3 Zapata-Arriaza E et al. Biomarkers predictive value for early diagnosis of Stroke-Associated Pneumonia. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6:1882-1887.

<u>ÁMBITO- PREFIJO</u>	<u>CSV</u>	<u>FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO</u>
GEISER	GEISER-3d3c-cb25-4145-4e59-88da-4844-e64e-bca9	15/05/2020 11:38:02 Horario peninsular
<u>Nº registro</u>	<u>DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN</u>	<u>Validez del documento</u>
00008744e2000019363	https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida	Copia



BRIEF COMMUNICATION

Biomarkers predictive value for early diagnosis of Stroke-Associated Pneumonia

Elena Zapata-Arriaza¹, Fernando Mancha^{1,*}, Alejandro Bustamante², Francisco Moniche^{1,3}, Blanca Pardo-Galiana^{1,3}, Pilar Serrano-Gotarredona⁴, Silvia Navarro-Herrero⁴, Esther Pallisa⁵, Julia Faura², Ángela Vega-Salvatierra¹, Anna Penalba², Irene Escudero-Martínez^{1,3}, Víctor Darío Ramos-Herrero¹, Leire Azurmendi⁶, Jean Charles Sanchez⁶ & Joan Montaner¹

¹Stroke Research Program, Institute of Biomedicine of Seville, IBIS/Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC, University of Seville, Seville, Spain
²Neurovascular Research Laboratory, Vall d'Hebron Institute of Research (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain
³Department of Neurology, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Seville, Spain
⁴Radology Department, University Hospital Virgen del Rocío, Seville, Spain
⁵Department of Radiology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain
⁶Department of Human Protein Sciences, University of Geneva, Geneva, Switzerland

Correspondence

Alejandro Bustamante, Neurovascular Research Laboratory, Vall d'Hebron Institute of Research (VHIR), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain. Tel: +34 934894029; Fax: +34 934894015; E-mail: alejandro.bustamante@vhir.org

Funding Information

This project was partially funded by the ISCIII project P114/00971. The ITRIBIS project (Improving Translational Research Potential at the Institute of Biomedicine of Seville) has the registration number REGPOT-2013-1. Cooperative Cerebrovascular Disease Research Network (INVICTUS+) (RD16/0019/0015). AB is supported by a Juan Rodes research contract (JR16/0008) from Instituto de Salud Carlos III.

Received: 25 April 2019; Revised: 24 June 2019; Accepted: 25 June 2019

doi: 10.1002/acn3.50849

*Co-First authors.

Abstract

To confirm the diagnostic accuracy of candidate biomarkers in stroke-associated pneumonia (SAP), we prospectively enrolled ischemic stroke patients with NIHSS ≥ 10 on admission from March-2016 to August-2017. Blood samples were collected at baseline, 24 and 48 h after stroke onset. Biomarkers (MR-proADM, suPAR, SAA) were determined by immunoassays. Regarding biomarkers, MR-proADM at 24 h ($P = 0.04$) and both suPAR and SAA at 48 h ($P = 0.036$ and $P = 0.057$) were associated with pneumonia. The combination of SAA > 25.15 mg/dL and suPAR > 3.14 ng/mL at 48 h had 80% sensitivity and 95.8% specificity when both biomarkers were above the cut-off. The evaluated biomarkers represent promising tools to be evaluated in future large, prospective studies on SAP. An accurate SAP diagnosis by thorax CT might help to reduce variability in such studies.

Introduction

Respiratory tract infections occurring within 7 days of stroke onset have been incorporated under stroke-associated pneumonia (SAP) term, after adapted definition

from the Centre for Diseases and Control and Prevention (CDC)¹ by the Pneumonia in Stroke Consensus Group (PISCES).² However, one of the main limitations in SAP research is the lack of a gold-standard test for clinical diagnosis. Thorax high-resolution computed tomography

© 2019 The Authors. *Annals of Clinical and Translational Neurology* published by Wiley Periodicals, Inc on behalf of American Neurological Association. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.



(THRCT) is a useful adjunct to conventional radiography and an accurate study to identify underlying findings in stroke patients, which could serve as a guide in SAP diagnosis. In fact, we have recently reported that this tool represents an accurate imaging test for the evaluation of clinical criteria.³

Stroke alters systemic immunity, predisposing patients to immunosuppression and infections.⁴ Therefore, the use of blood biomarkers associated with the systemic inflammatory response and the immune changes would be an interesting starting point for SAP prediction. Some sepsis biomarkers, recently identified as promising predictors of stroke-associated infections,^{5,6} represents interesting candidates for SAP. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR), participates in immunologic functions.⁷ Pro-adrenomedullin (MR-proADM), seems to correlate with the severity of pneumonia.⁸ And serum amyloid A protein (SAA) with an important role in attracting leukocytes and immune cells to the sites of damage.⁹ We aimed to confirm the diagnostic accuracy of mentioned candidate biomarkers related to the features on THRCT.³

Methods

A cohort of 45 consecutive stroke patients was included in a monocentric, prospective, observational study from March/2016-August/2017. The study was approved by our institutional review committee (ID 0103-MI-14). The patients eligible for the study were those with ischemic stroke confirmed by CT or magnetic resonance imaging (MRI) and NIHSS ≥ 10 on patient admission. Stroke onset to inclusion was ≤ 24 h, and informed consent signed by the patient or a relative was needed at inclusion. Mechanical ventilation pneumonia of intensive care unit transferred patients and antibiotic therapies within last 24 h previous to hospital admission were exclusion criteria. Every patient underwent a comprehensive interview, neurological and general examination on admission and every day after inclusion until the seventh day after admission by the same neurologist blinded to the patient study participation. Dysphagia was evaluated within the first 24 h with the Acute Stroke Dysphagia Screen test.¹⁰

Chest X-ray (CXR) and laboratory test were run following neurologist criteria during admission. A THRCT with volumetric technique acquisition was performed, without contrast, between 5th and 7th day of admission in all included patients, independently of the suspicion of respiratory infection. CT was performed in a 64 detectors rows equipment. Dosage Modulation: 120–178 Kv. Collimation: 0.5–1 mm, according the equipment. Reconstruction interval: 1 mm. PITCH could be between 0.8 and 1. Acquired data reconstruction was done with soft parts

and high spatial frequency double filter. Every THRCT was evaluated by two skilled thorax radiologists, and discrepancies reviewed by another expert thorax radiologist, all blinded to the clinical data. Consensus was reached in cases with disagreement.

In this study, SAP was diagnosed by treating physician according to diagnostic categories established by the PISCES criteria.² PISCES Probable SAP was defined by the presence of all CDC criteria¹ but in the absence of diagnostic changes on initial CXR and repeated CXR (or where CXR not undertaken), and no alternative explanation or diagnosis. Likewise, PISCES definite SAP was diagnosed when all CDC criteria met including diagnostic CXR changes on at least one CXR.

Blood samples for biomarkers analysis were obtained at baseline, 24 and 48 h after stroke onset. Then, samples were centrifuged at 1500g for 15 min at 4°C and serum and plasma were frozen at -80°C until biomarker measurement.

We measured a 4-blood biomarkers panel including SAA, MR-proADM, suPAR and CRP. MR-proADM (B-R-A-H-M-S MR-proADM KRYPTOR™-ThermoFisherScientific, MA) and CRP (CardioPhase HS CRP, Siemens Healthineers Spain) were measured in plasma EDTA samples and suPAR (QuantiQuine ELISA kit, R&D Systems, MA) was measured in serum. SAA1 was determined in serum with the Meso Scale Discovery (MSD) Vascular Injury Panel-I ECL assay, as per manufacturer's instructions (MSD, Gaithersburg, MD). All biomarkers except MR-proADM were assessed in duplicate and the mean intra-assay coefficient of variation (CV) was <20%. Inter-assay variation was determined testing two times in each plate with a commercial internal control (Human serum type AB, male, from clotted,

Table 1. Baseline characteristics of the stroke patients that were include in the study and received THRCT.

Variable	n = 41	%
Male	21	51.2
Age (years old) (mean \pm range)	75	[67–82]
NIHSS on admission	20	[15–22]
Time to probable SAP (PISCES) (d) (Mean [range])	1.5	[1–2]
Time to confirmed SAP on THRCT (d) (Mean [range])	2	[1.5–3.5]
Smoker	12	29.3
Chronic obstructive pulmonary disease	8	19.5
Dysphagia	31	75.6
Urinary tract infection	5	12.1
Phlebitis	1	2.4
Clinical respiratory infection (PISCES Probable)	8	19.5
Stroke associated pneumonia on THRCT (Bronchopneumonia)	5	12.2
Stroke associated chest infection on THRCT (Bronchopneumonia + Bronchitis)	8	19.5



Sigma-Aldrich), and it was <20%. MR-proADM, as instructed, was assayed by simple. Intra-assay and inter-assay CV for this method are <10% and <20%, respectively. Biomarker measurement was performed blinded to clinical information.

Statistical analyses were conducted with Statistical Packages for Social Sciences (SPSS), version 22. Inter-group comparisons were performed using Chi-squared test for categorical variables and Mann-Whitney *U* test for continuous variables. Biomarkers were tested for normality with the Kolmogorov-Smirnov test. As biomarkers were not normally distributed, comparisons on biomarker levels between groups were performed with non-parametric tests. Inter-group differences were assessed with Mann-

Whitney or Kruskal-Wallis tests. Where relevant, biomarkers were dichotomized by the cut-off with the highest predictive accuracy for infections, which was calculated in receiver operating characteristic (ROC) curves. Sensitivity and specificity for every biomarker cut-off were evaluated. A *P* value <0.05 was considered statistically significant. Given the small sample size and the preliminary nature of the study, *P* values under 0.1 were considered as trends.

Results

Of the forty-five included patients, 3 died and one presented with psychomotor agitation that precluded

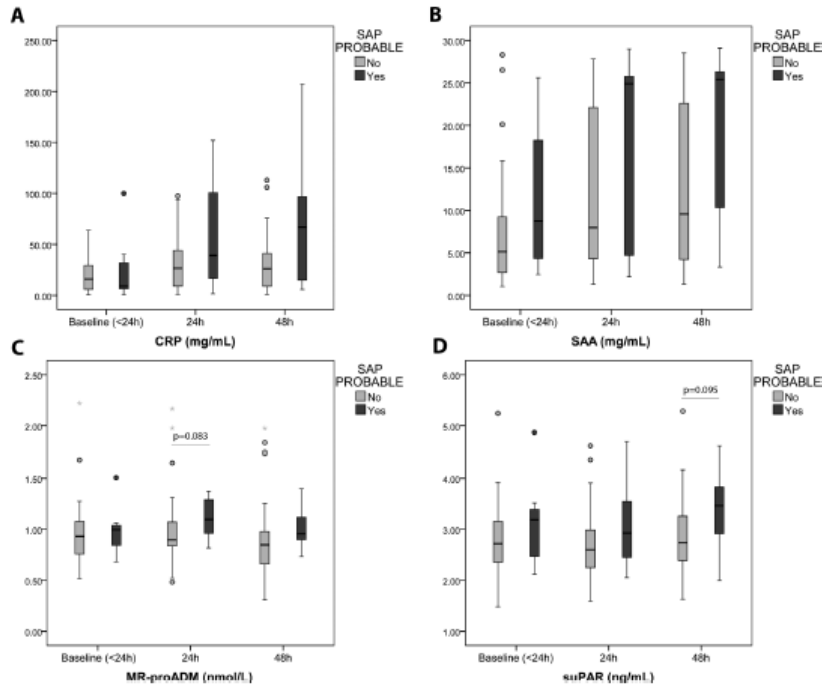


Figure 1. Biomarker level according to clinical diagnosis of SAP following PSCES criteria. Boxplots represent median and interquartile range in both no SAP and probable SAP groups. Just *P* values <0.1 are represented. CRP, C-reactive protein; SAA, serum amyloid-A protein; MR-proADM, mid-regional proadrenomedullin; suPAR, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor.



THRCT performance. PISCES probable SAP rate was 17.8% ($N = 8$). There was no patient with PISCES definite SAP according to treating physician criteria. Moreover, chest radiography low quality was insufficient to a correct interpretation of some cases to be considered definitive SAP. Among those mentioned 8 patients, 5 (62.5%) were identified as bronchopneumonia, 2 (25%) as infectious bronchitis and 1 showed no pathology on CT. Baseline data is shown in (Table 1). According to PISCES criteria, patients with probable SAP trended to had higher levels MR-proADM at 24 ($P = 0.083$) and higher levels of suPAR at 48 h ($P = 0.095$). There were no significant differences for CRP and SAA among any visit (Fig. 1).

However, regarding THRCT findings, MR-proADM at 24 h ($P = 0.040$) and both suPAR and SAA at 48 h ($P = 0.037$ and $P = 0.057$) were associated with pneumonia. At 24 h, a cut-off of MR-proADM > 1.023 nmol/L had 80% sensitivity and 72.2% specificity for pneumonia. At 48 h, both SAA > 25.15 mg/dL (60% sensitivity, 85.7% specificity) and suPAR > 3.14 ng/mL (80% sensitivity, 57.1% specificity) were associated with infections. The combination of SAA > 25.15 mg/dL and suPAR > 3.14 ng/mL at 48 h had 80% sensitivity and 95.8% specificity when both biomarkers were above the

cut-off, and 60% sensitivity and 94.1% specificity when one of them was above the cut-off (Fig. 2).

Discussion

Our results provide various key findings, about the most common complication after stroke. Employment of THRCT in SAP, could reduce diagnostic discrepancies in patients with clinical suspicion and low quality chest radiography. From the evaluated biomarkers, MR-proADM seems to be the earliest predictor of SAP, when respiratory infection is yet not suspected. The combination of SAA/suPAR improves the predictive value, but at later time-points.

The poor predictive value of previously SAP studied biomarkers¹¹ and the limited specificity of validated pneumonia predictive scores¹² induce uncertainty in SAP prediction and diagnosis. This leads to a late start of the antibiotic treatment, with the unfortunate consequences associated, or an overuse of antibiotics in patients without a clear diagnosis, in order to avoid these fatal outcomes, increasing antibiotic resistance in cases without real SAP. Therefore, the identification of an early reliable biomarker, could guide respiratory infection management in stroke patient.

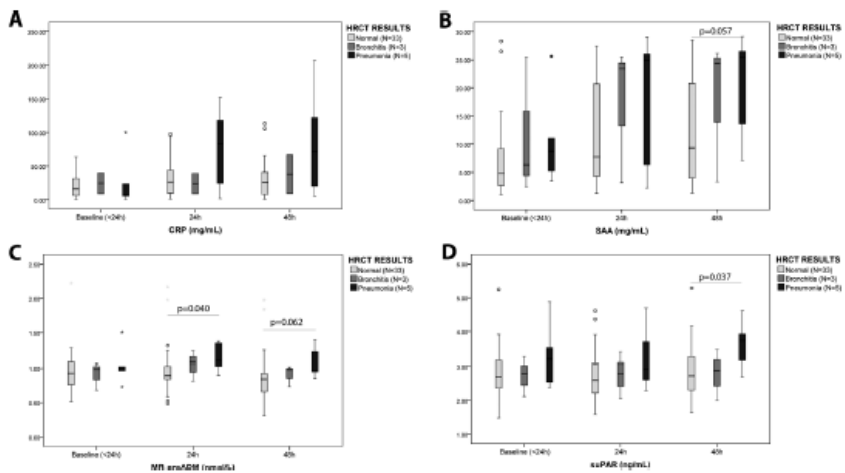


Figure 2. Biomarker level according to radiological diagnosis of SAP using thoracic HRCT findings. Boxplots represent median and interquartile range in normal, bronchitis and pneumonia groups. Just P values < 0.1 are represented. CRP, C-reactive protein; SAA, serum amyloid-A protein; MR-proADM, mid-regional proadrenomedullin; suPAR, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor.



Our previous study showed for the first time THRCT radiological findings of stroke associated respiratory infections,³ allowing us to conduct this confirmatory study to test the diagnostic accuracy of candidate biomarkers related to both clinical and radiological diagnosis. In our cohort, regarding clinical criteria, patients with probable SAP had higher levels of all evaluated biomarkers across the time-points, but without statistical significance. However, when SAP was diagnosed according to THRCT findings, we found that MR-proADM at 24 h and both suPAR and SAA at 48 h were significantly associated with pneumonia. These results may suggest a correlation between the acute-phase response and development of an infection, which would expand biomarkers scope of use because of their predictive value in SAP patients, confirmed by THRCT.

According to our results, it is interesting to highlight the insufficient association of tested biomarkers with SAP when they are explored regarding clinical criteria. Such clinical criteria have shown high sensitivity rates (87.5%) when respiratory infection suspicion is confirmed with THRCT.³ However, high false positive rate of clinical criteria leads to discrepancies in biomarkers-SAP relationship that clearly improves when compared with THRCT findings. In fact, with the use of THRCT we would have been able to give a diagnosis of definitive SAP instead of probable SAP in seven out of the eight patients with clinical suspicion. Such results are consistent with low accuracy of clinical criteria; showing reliable results due to THRCT performance in this study.

Finally, for post-stroke infections prediction, to define biomarker's cut-points in patients with SAP would help in preventive strategies, especially in early stages. In our cohort, the combination of SAA > 25.15 mg/dL and suPAR > 3.14 ng/mL at 48 h showed 80% sensitivity and 95.8% specificity. Given most SAP cases appears within first seven days after stroke onset,² the availability of described biomarkers, even after 48 h, could help in early detection of respiratory infection in stroke patients, with low rates of false negative results.

Therefore, these new cut-offs should now be tested in larger cohorts, since prospectively validating a cut-off is a necessary and relevant approach in the biomarkers research field that we do not usually do systematically. The main limitation of the study is that our results are based on a single cohort and our findings need to be validated in an independent and larger cohort before an intervention based on these results may be recommended. In addition, the small sample size and the low rate of events in both clinical and radiological diagnosis prevented us to perform logistic regression analysis to adjust by potential confounders, such as stroke severity or dysphagia. However, we consider that given laboratory test

are compared for the first time with THRCT findings, this adds important strength to our study.

In conclusion, among explored biomarkers, MR-proADM would have an important role in SAP prediction, due to its early elevation in stroke patients suffering respiratory infections later on. In addition, the combination of SAA/suPAR improves the predictive value, especially adding specificity, but at later time-points. Further prospective studies should be developed to assess the predictive value of these results. An accurate SAP diagnosis by thorax CT might help to reduce diagnostic uncertainty in such studies.

Acknowledgments

To the Pneumonia in Stroke Consensus (PISCES) Group and specially to Craig Smith and Andreas Meisel for interesting conversations on the use of chest CT and other biomarkers for the diagnosis of post stroke pneumonia.

Conflict of Interest

None.

References

- Horan T, Andrus M, Dudeck M. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection criteria for specific types infections in acute care settings. *Am J Infect Control* 2008;36:309-332.
- Smith CJ, Kishore AK, Vail A, et al. Diagnosis of stroke-associated pneumonia: recommendations from the pneumonia in stroke consensus group. *Stroke* 2015;46:2335-462340.
- Zapata-Arriaza E, Serrano-Gotarredona P, Navarro-Herrero S, et al. Chest CT findings and validation of clinical criteria of stroke associated pneumonia. *J Stroke* 2019;21. (Epub ahead of print).
- Meisel C, Schwab JM, Prass K, et al. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:775-786.
- Bustamante A, García-Berrosco T, Penalba A, et al. Sepsis biomarkers reprofiling to predict stroke-associated infections. *J Neuroimmunol* 2017;15:19-23.
- Azumendi L, Lapierre-Fetaud V, Schneider J, et al. Proteomic discovery and verification of serum amyloid A as a predictor marker of patients at risk of post-stroke infection: a pilot study. *Clin Proteomics* 2017;14:27.
- Thunø M, Macho B, Eugen-Olsen J. SuPAR: the molecular crystal ball. *Dis Markers* 2009;27:157-172.
- Schuetz P, Christ-Crain M, Muller B. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008744e2000019363

CSV

GEISER-3d3c-cb25-4145-4e59-88da-4844-e64e-bca9

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

15/05/2020 11:38:02 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



Correlation with thoracic computed tomography

E. Zapata-Arriaza et al.

- systemic infections. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:578–585.
9. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448–454.
 10. Edmiaston J, Connor LT, Loehr L, Nassief A. Validation of a dysphagia screening tool in acute stroke patients. *Am J Crit Care* 2010;19:357–364.
 11. Fluri F, Morgenthaler NG, Mueller B, et al. Copeptin, procalcitonin and routine inflammatory markers—predictors of infection after stroke. *PLoS ONE* 2012;7:e48309.
 12. Zapata-Arriaza E, Moniche F, Blanca PG, et al. External validation of the ISAN, AZDS2, and AIS-APS scores for predicting stroke-associated pneumonia. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018;27:673–676.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008744e2000019363

CSV

GEISER-3d3c-cb25-4145-4e59-88da-4844-e64e-bca9

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

15/05/2020 11:38:02 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



DISCUSIÓN

El impacto de la infección respiratoria en el pronóstico del ictus, nos obliga a mejorar las herramientas de predicción, detección y tratamiento de la misma. La mencionada complicación infecciosa, constituye un viejo enemigo para el que hemos comenzado a investigar sobre su identificación precoz o su profilaxis desde hace relativamente poco tiempo.

Conocemos el alcance de la NAI, pero la creación de escalas predictoras del riesgo es reciente. Dichas escalas deberían buscar una aplicación rápida y sencilla en la práctica clínica diaria, sin entorpecer el ya complejo manejo del paciente con ictus. Así mismo, deben usar variables fácilmente identificables en el contexto del infarto cerebral, y proporcionar categorías de riesgo de NAI con un rendimiento aceptable para su uso diario, permitiendo así reconocer a pacientes con un elevado riesgo de infección respiratoria tras el ictus. Sin embargo, el objetivo fundamental de dichas escalas debe ser el impacto en la toma de decisiones y en el resultado clínico del paciente. De momento, no existe una escala ideal cuya utilización sea generalizada, pero debemos plantear el uso de aquella que combine la rapidez y el rendimiento predictivo. La utilidad clínica de dichas escalas en el pronóstico final del paciente con NAI está por ver en futuros ensayos, sin embargo, si la identificación precoz de la infección respiratoria tras el ictus es reciente, el establecimiento de criterios diagnósticos específicos para la NAI (PISCES) cuenta con apenas unos 4 años desde su publicación [Smith CJ et al, 2015]. Estos criterios, no han sido empleados en la elaboración de las escalas descritas, pues son posteriores a la publicación de las mismas. Así mismo, el rendimiento diagnóstico y la validación de los criterios PISCES, a estudio en esta tesis doctoral, está por ver de cara a la generalización de su aplicación. Una limitación importante es el hecho de que están basados solamente en factores clínicos y, como mucho, una radiografía simple de tórax, que la mayoría de las veces carece de una calidad suficiente como para diferenciar una condensación neumónica. Es complicado mediante estos criterios diferenciar en un paciente una verdadera NAI de otros procesos asociados al ictus, tales como el distress respiratorio, el edema pulmonar neurogénico, o la neumonitis no infecciosa [Balofsky A, 2017]. Este aspecto es fundamental, ya que el tratamiento antibiótico no es eficaz en estas condiciones, y este error en el diagnóstico podría ser responsable de los resultados negativos de los ensayos clínicos en profilaxis antibiótica.

Parece evidente, por tanto, la necesidad de un test “gold-standard” para el diagnóstico de la NAI, que nos permita validar los criterios PISCES y conocer su verdadero rendimiento. En este



punto, la TC torácica cuya exactitud diagnóstica supera con creces a la radiografía, sobre todo por la limitación de la radiología convencional en pacientes encamados, nos permitiría identificar la patología “real” subyacente a un paciente con clínica infecciosa. A todo lo anterior, debemos sumar el interés pujante de los biomarcadores en el ictus en general y en la neumonía asociada al ictus en particular, basado en la inmunosupresión tras el infarto cerebral, que parece subyacer en la fisiopatología de la infección respiratoria.

Por lo tanto, la investigación de la NAI constituye un campo actual por explorar, con una repercusión potencialmente muy relevante en el pronóstico final del paciente con ictus. La suma y profundización del conocimiento de la predicción y el diagnóstico (clínico-radio-biológico) de la NAI, nos orientará a una mejor profilaxis y tratamiento de esta complicación.

A continuación, se discuten las implicaciones de los resultados obtenidos en los diferentes trabajos presentados.

1. Predictores clínicos de la neumonía asociada al ictus: Validación de escalas de riesgo.

En respuesta al primero de los objetivos del presente trabajo, en el artículo 1.1 [Zapata-Arriaza E, 2018] de esta tesis doctoral hemos realizado el estudio de aquellos factores de riesgo asociados a la aparición de NAI, así como la validación externa de tres escalas predictoras de riesgo de infección respiratoria post-ictus.

A pesar de la tendencia al descenso en la incidencia de las infecciones respiratorias tras la implantación de las Unidades de Ictus [Ickenstein GW, 2010], esta complicación médica mantiene una frecuencia significativa que impacta directamente en el pronóstico de los pacientes [Westendorp WF, 2011; Bustamante A, 2017]. Por ello, reconocer los casos con mayor riesgo nos permitirá establecer las medidas preventivas necesarias sobre los pacientes más vulnerables.

En cuanto a la tasa de NAI detectada en nuestro estudio, alcanza un 15,5%, lo cual queda encuadrado dentro de los resultados previamente publicados en otros estudios de validación externa de dichas escalas [Kishore AK, 2016; Gong S, 2016; Cugy E, 2017], aunque algo más elevado que la tasa del 10% descrita en un reciente meta-análisis [Westendorp WF, 2011]. El diagnóstico de neumonía se estableció en base a los criterios CDC, pues al inicio de la inclusión de los pacientes (Octubre de 2014) los criterios PISCES no habían sido publicados y su aplicación no se introdujo en el proceso diagnóstico del estudio.



Los factores de riesgo asociados a mayores tasas de NAI, encontramos el NIHSS elevado al ingreso, la edad mayor de 75 años, la presencia de disfagia, puntuaciones más altas en las tres escalas de riesgo evaluadas, la hipertensión arterial, el ingreso en la Unidad de Ictus y en los pacientes no fumadores. Los cinco primeros han sido ampliamente identificados en estudios previos [Chapman C, 2018; Hannawi Y, 2013; Kasuya Y, 2011; Walter U, 2007], siendo el NIHSS identificado como predictor independiente como ocurre en la mayoría de los estudios.

En cuanto al ingreso en la Unidad de Ictus, las tasas de NAI fueron similares en ambos grupos, aunque algo mayores en los pertenecientes a dicha unidad. En el caso de los pacientes no fumadores, lo habitual descrito en los estudios enunciados, es que los pacientes con hábito tabáquico muestran tasas mayores de neumonía tras el ictus. Sin embargo, es posible que entre los no fumadores se encuentren ex-fumadores con daño bronquial establecido que favorezca dicha infección respiratoria. Los no fumadores no fueron separados entre aquellos que nunca habían fumado y los ex-fumadores, pudiendo establecerse una asociación errónea.

Con relación a la validación de las escalas predictoras, encontramos que la escala A2DS2 en nuestra cohorte muestra los datos de sensibilidad más elevados (87%), mejorando los publicados en el artículo original [Hoffman S, 2012]. Las escalas ISAN y AIS-APS presentan los resultados de especificidad más altos; siendo en el caso de la AIS-APS superiores a los descritos en el trabajo original [Ji R, 2013]. El resumen de estos resultados aparece publicado en el artículo 1.1 y se muestra a continuación.

Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la cohorte SIPIA y de las escalas originales.

	Original A2DS2 (%)	SIPIA A2DS2 (%)	Original AIS-APS (%)	SIPIA AIS-APS (%)	Original ISAN (%)	SIPIA ISAN (%)
Sensibilidad	72	87	73	32	NR	62
Especificidad	67	51	80	93	NR	87
VPP	15	24	22	45	NR	42
VPN	97	95	97	88	NR	94

Tabla 5; modificada del artículo 1.1: Zapata-Arriaza E et al. External Validation of the ISAN, A2DS2, and AIS-APS Scores for Predicting Stroke-Associated Pneumonia. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018 27:673-676.



En el presente estudio, encontramos que a pesar de que las tres escalas presentaban valores similares del estadístico C, la ISAN mostró la mejor capacidad de discriminación de las tres, siendo junto con la escala AIS-APS las que mejores resultados de calibración obtuvieron. Igualmente, nuestros resultados muestran que la escala A2DS2 presenta mayor capacidad de detección de los pacientes de alto riesgo, sin embargo las escalas AIS-APS e ISAN presentan mayor especificidad y mejores parámetros de discriminación, lo que conlleva una identificación de un menor número de falsos positivos. Esto permitiría que en el hipotético caso de la realización de un tratamiento profiláctico, que este fuera más exacto, generando al mismo tiempo menos tasas de resistencia en caso de que se tratase de antibioterapia.

Los clínicos utilizan sus conocimientos y su experiencia para, basándose en los hallazgos exploratorios, radiológicos o analíticos, establecer un diagnóstico y/o pronóstico preciso del paciente. Una manera de agrupar los conocimientos previamente descritos, para su aplicación a diferentes grupos de pacientes con la misma entidad nosológica, es elaborar las reglas de decisión clínica (RDC), que constituyen una herramienta clínica que cuantifica las contribuciones individuales que varios componentes de la historia, el examen físico y los resultados básicos de laboratorio para establecer el diagnóstico, pronóstico o probable respuesta al tratamiento en un paciente [Laupacis A, 1997]. Ejemplo de estas RDC son las escalas predictoras de riesgo evaluadas en esta tesis y, como cualquier otra intentan probar formalmente, simplificar y aumentar la precisión de las evaluaciones diagnósticas y pronósticas realizadas en la práctica clínica diaria. Para ello, establecen la probabilidad pre-test de la prueba, proporcionan pruebas de cribado de problemas comunes y estiman el riesgo. Hay tres pasos involucrados en el desarrollo y testado de una RDC: creación de la regla, prueba o validación de la regla y evaluación del impacto de la regla en el protocolo clínico [McGinn TG, 2000](Figura 5).



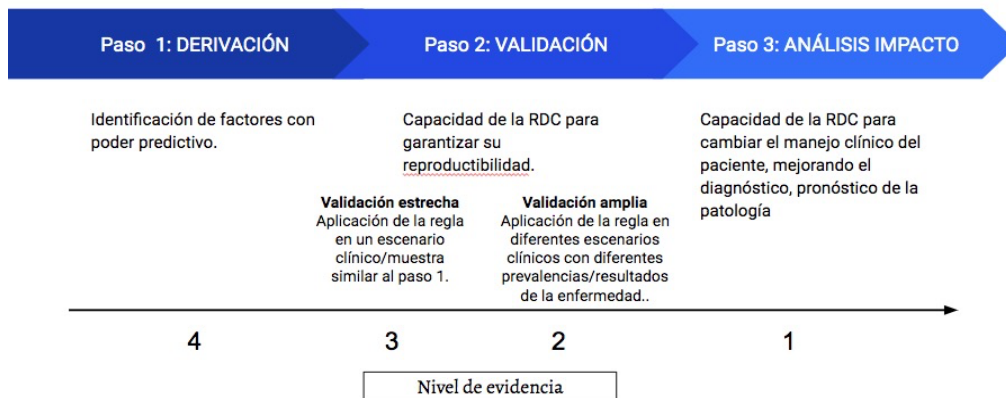


Figura 5. Pasos del desarrollo de una regla de decisión clínica y su correlación con los niveles de evidencia descritos para su aplicación en un escenario clínico. Modificado de [McGinn TG, 2000].

En base a los distintos pasos descritos en la figura anterior, existe una correlación con diferentes niveles de jerarquía (del 1 al 4), que pueden guiar al clínico en la evaluación de la amplia gama de evidencia que respalda o no el uso de la RDC [McGinn TG, 2000]. Consideramos que las RDC, que han sido validadas en un nuevo entorno clínico, son de nivel 1 y más apropiadas para la implementación. Las RDC de nivel 1 tienen el potencial de modificar el comportamiento clínico y reducir costes innecesarios, manteniendo la calidad de la atención y la satisfacción del paciente.

En poblaciones diversas, la capacidad predictiva de los modelos de riesgo podría ser diferente. Por lo tanto, su validación externa previo al empleo en la práctica clínica es fundamental. Tal y como se recomienda en las guías sobre las reglas de decisión clínica [McGinn TG, 2000], las reglas en el nivel 1 deben validarse prospectivamente en diferentes poblaciones y tener un análisis de impacto que demuestre un cambio en el comportamiento del clínico con consecuencias beneficiosas, de modo que las reglas en el nivel 1 puedan usarse en una amplia variedad de situaciones [McGinn TG, 2000]. Por el momento, nuestros resultados, acorde con otros publicados previamente [Kishore AK, 2016; Gong S, 2016; Cugy E, 2017], confirman la capacidad predictiva de las escalas evaluadas. Sin embargo, una vez demostrada la utilidad de los modelos de riesgo analizados, es el clínico el que debe decidir cuál es la que mejor se ajusta a sus necesidades, teniendo en cuenta la facilidad de aplicación entre uno de los factores más relevantes. La utilidad real de dichas escalas debe ser valorada en ensayos clínicos que las



usen como método de cribado para determinar los pacientes de alto riesgo que se beneficiarían de determinadas medidas profilácticas. Acorde a lo obtenido en el presente estudio, tanto la AIS-APS como la escala ISAN, serían las mejor indicadas para aplicar en ensayos sobre profilaxis en NAI.

Entre las fortalezas del presente estudio se encuentra el diseño prospectivo y multicéntrico. Además, la supervisión y el registro de la recopilación de datos por parte de un solo médico (E.ZA) han limitado cualquier sesgo de registro. Algunas limitaciones del presente estudio son el pequeño tamaño de la muestra y el porcentaje de pacientes tratados en la Unidad de Ictus (66%), que impide la generalización de los resultados. Sin embargo, la principal restricción es la falta de criterios validados para el diagnóstico de NAI. El juicio del médico podría haber interferido en los resultados registrados.

2. Hallazgos en la tomografía computarizada de tórax y validación de criterios clínicos de neumonía asociada al ictus.

Multitud de términos han sido utilizados para describir la infección respiratoria en pacientes con ictus, tales como neumonía post-ictus, neumonía asociada al ictus, la neumonía por aspiración, etc. Con el objetivo de homogeneizar la terminología y las normas diagnósticas, el grupo de consenso multidisciplinar e internacional “Pneumonia in Stroke Consensus Group” o PISCES ha establecido el concepto y los criterios clínicos de la neumonía asociada al ictus (NAI) como la nomenclatura correcta bajo la cual se suscribe dicha complicación infecciosa. Sin embargo, la evaluación de la NAI todavía implica un desafío particular [Kishore AK, 2015], especialmente si tenemos en cuenta la variabilidad inter-observador y el uso limitado en las primeras fases de la infección de la radiografía de tórax [Hayden GE, 2009]. La incidencia de NAI en Unidades de Ictus varía de 3.9% a 44% [Hannawi Y, 2013]. Este amplio rango refleja, entre otras razones, la insuficiente precisión diagnóstica de los síntomas clínicos o las pruebas de laboratorio para la neumonía post-ictus [Smith CJ, 2015], que la mayoría de las veces son las herramientas empleadas para el inicio de una terapia antibiótica inapropiada.

Nuestra cohorte refleja la práctica clínica habitual en los ictus moderados-graves con oclusión de gran vaso, con un 63.4% de la muestra que recibió fibrinólisis intravenosa y un 31.7% a los que se les realizó trombectomía mecánica. En cualquier caso, ninguna de las terapias de reperfusión afectaron a la tasa de NAI como se aprecia en los materiales suplementarios del



artículo [Zapata-Arriaza E et al, 2019]. En cuanto a las tasas de neumonía en nuestra cohorte, encontramos un 19% de infección respiratoria en base a los criterios estrictamente clínicos (PISCES probable) y un 12.2% de condensación bronconeumónica hallada en la TC de tórax. En ambos casos, las tasas permanecen dentro de los límites de valores previamente publicados, concretamente el meta-análisis más reciente del grupo PISCES expone una frecuencia agrupada del 23% (95% intervalo de confianza, 14%-34%; I2=99%)[Kishore AK, 2018].

En base a los hallazgos radiológicos de la infección respiratoria en la TACAR de tórax, que se describe más adelante, hemos podido realizar la primera validación externa de los criterios PISCES en un estudio prospectivo, tomando como prueba de imagen el “estándar de oro” como es la tomografía computarizada. Igualmente y, tal como se aprecia en el ANEXO 1, se realiza un estudio comparativo de dichos criterios frente a las escalas de riesgo ya descritas en el artículo 1.1.

Nuevamente con relación a las escalas predictivas, nuestros resultados indican que A2DS2 e ISAN podrían ser las mejores en la identificación de pacientes con alto riesgo de infección respiratoria debido a su alta sensibilidad (tanto para cualquier infección respiratoria como para bronconeumonía). Estos datos, muestran un valor de sensibilidad superior al previamente publicado [Zapata-Arriaza E, 2018]. Estas escalas podrían usarse como una herramienta de detección precoz de NAI como ya se ha descrito previamente, evitando administrar medidas innecesarias a pacientes de bajo riesgo. Igualmente, dichas escalas podrían guiar la realización de la TACAR de tórax en pacientes seleccionados (alto riesgo), evitando la realización de radiografía de tórax y adelantando la administración de antibioterapia de manera específica en pacientes infectados. Por otro lado, AIS-APS muestra la especificidad más alta (66.6% y 67.5%) de las escalas analizadas, tanto para cualquier infección del tracto respiratorio como para bronconeumonía. Sin embargo, esta especificidad es más baja que la hallada en el artículo original (80%) y que la validación realizada previamente en nuestra cohorte SIPIA. La ventaja de la exactitud de la TACAR muestra las carencias reales en el cribado que permiten las escalas referenciadas.

Al comparar los criterios clínicos con escalas predictivas, nuestro estudio muestra que los criterios PISCES exhiben una alta sensibilidad para la detección de cualquier infección del tracto respiratorio y bronconeumonía, definiendo una herramienta precisa para la detección de NAI en pacientes con sospecha clínica. Además, dichos criterios demuestran el valor más alto



de especificidad y discriminación de los comparadores evaluados. Se necesitan realizar estudios más extensos que confirmen nuestros hallazgos, sin embargo, los criterios PISCES establecen un punto de partida interesante que podría asociarse con biomarcadores de infección para conducir futuros ensayos clínicos de profilaxis antibiótica.

El uso de la radiografía de tórax está recomendado por las guías de consenso internacionales [Smith CJ, 2015] cuando se sospecha neumonía. Sin embargo, la radiografía ha demostrado ser un método poco sensible en pacientes con ictus, con una capacidad de detección de menos del 40% de nuevos infiltrados [Kalra L, 2016] y una prueba de baja precisión [Hayden GE, 2009]. Como ejemplo de tales limitaciones, nuestros resultados no permitieron el diagnóstico de NAI definitiva acorde a los criterios PISCES, debido a la baja calidad o los hallazgos no concluyentes de la radiografía. Superando estas restricciones, el TACAR de tórax, mostró diferentes patrones radiológicos subyacentes al cuadro infeccioso pulmonar identificado en base a los criterios clínicos (NAI probable). En los pacientes sintomáticos (n=8), la TC mostró bronconeumonía en 5 pacientes y bronquitis infecciosa en 2, con una TC normal en el paciente restante. Además, en pacientes asintomáticos, la TC reveló una bronquitis infecciosa y una pericarditis como hallazgos radiológicos más relevantes. Esta es la primera vez que podemos separar la bronquitis y la condensación lobar, bajo la misma presentación clínica. Dada la alta precisión de la TC de tórax en el diagnóstico de la NAI, el resultado negativo en pacientes con sospecha clínica podría guiar más estudios que nos permitan ahorrar tratamiento anti-infeccioso, evitando el desarrollo de resistencia a antibióticos en pacientes hospitalizados.

Entre los puntos fuertes del presente estudio se encuentra el diseño prospectivo. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que describe los hallazgos radiológicos pulmonares en una población con ictus, tanto en población con/sin sospecha de NAI. Así mismo, actualmente se trata de un estudio pionero en la validación y comparación de los criterios PISCES frente a escalas de riesgo, teniendo como confirmación diagnóstica la prueba de imagen estándar oro. Además, cada TC fue evaluado por dos radiólogas expertas en tórax y revisado por otra radióloga experta en tórax, todas desconocedoras de los datos clínicos.

Algunas limitaciones del presente estudio son: el pequeño tamaño de la muestra y la baja calidad de la radiografía de tórax realizada en nuestro Hospital (probablemente asociado a la situación clínica de gravedad de la mayoría de los pacientes incluidos), limitando la interpretación correcta y dificultando la comparación entre las pruebas radiológicas. Finalmente, dado que la realización de la TC se programó entre el quinto y séptimo día después



del ingreso al hospital, independientemente de la sospecha clínica, la ejecución precoz de la TC de tórax después del inicio de los síntomas podría aumentar los falsos negativos.

Dado que no hay criterios definitivos de imagen o laboratorio para la neumonía post-ictus el presente estudio establece los hallazgos radiológicos iniciales de dicha infección en una población con enfermedad cerebrovascular. Además, los modelos de riesgo estudiados (A2DS2 e ISAN) y los criterios PISCES, nos permiten la identificación precoz de pacientes con alto riesgo de NAI.

El uso de biomarcadores específicos en pacientes de alto riesgo detectados con los criterios PISCES o las escalas mencionadas, podría mejorar el cribaje de la complicación que nos ocupa y nos acercaría al cambio de paradigma necesario en el manejo de la NAI.

3. Valor predictivo de los biomarcadores para el diagnóstico precoz de la neumonía asociada al ictus.

La inmunosupresión condicionada por el daño cerebral, busca minimizar la respuesta sistémica frente a la exposición de antígenos cerebrales, y consiste principalmente en una depresión de la respuesta inmune celular. En concreto, la desactivación funcional de monocitos, células Th y NKs [Lehmet J, 2009; Wong CH, 2011] son los principales hallazgos en esta situación. En relación con este mecanismo dual, la combinación de biomarcadores sanguíneos reflejando el estado inflamatorio e inmunológico, junto con variables clínicas ya comentadas, constituyen un modo de mejorar la precisión de los scores de predicción. Así, la elevación de algunos biomarcadores como la procalcitonina [Hug A, 2011], copeptina [Fluri F, 2012], proteína C-reactiva (PCR) [Bustamante A, 2017] o la combinación de interleucina-13 e interferón gamma [Salat D, 2013] ha sido descrita como predictora de infecciones. Sin embargo, de los biomarcadores estudiados hasta ahora, ninguno ha demostrado una clara evidencia para la predicción o el diagnóstico de las infecciones con suficiente fiabilidad y, por tanto, ninguno es recomendado en la práctica clínica [Smith CJ, 2015].

Recientemente, un grupo de biomarcadores de sepsis han sido identificados como predictores prometedores de infecciones post-ictus [Bustamante A, 2017; Azurmendi L, 2017]. Representan candidatos interesantes para valorar en la NAI. Dichos marcadores plasmáticos son el receptor activador de plasminógeno de tipo uroquinasa soluble (suPAR), con participación en las funciones inmunológicas [Thunø M et al, 2009], la pro-adrenomedulina



(MR-proADM) que parece correlacionarse con la gravedad de la neumonía [Schuetz P, 2007] y la proteína amiloide A sérica (SAA), con un papel importante en la atracción de leucocitos y células inmunes a los sitios de daño cerebral [Gabay C, 1999].

El estudio previamente presentado sobre los hallazgos radiológicos de la NAI en el TACAR [Zapata-Arriaza E, 2019], nos ha permitido realizar el presente estudio con el objetivo de evaluar la precisión de biomarcadores candidatos relacionados con el diagnóstico clínico y radiológico de la infección respiratoria post-ictus. En nuestra cohorte, con respecto a los criterios clínicos, los pacientes con NAI probable, tenían niveles más altos de todos los biomarcadores evaluados en todos los puntos temporales, pero sin significación estadística. Sin embargo, cuando el diagnóstico de NAI se estableció de acuerdo con los hallazgos de la TACAR, encontramos que tanto los valores de MR-proADM a las 24 horas y de suPAR y SAA a las 48 horas se asociaron significativamente con aparición de neumonía. Estos resultados podrían sugerir una correlación entre la respuesta de fase aguda y el desarrollo de infección, lo que ampliaría el alcance del uso de biomarcadores debido a su valor predictivo en pacientes con NAI, confirmado por TACAR.

Según nuestros resultados, es interesante resaltar la insuficiente relación de los biomarcadores analizados con la aparición de NAI, cuando se exploran con respecto a los criterios clínicos. Dichos criterios han mostrado altas tasas de sensibilidad (87.5%) cuando la sospecha de infección respiratoria se confirma mediante TACAR [Zapata-Arriaza E, 2019]. Sin embargo, la alta tasa de falsos positivos de los criterios clínicos conduce a discrepancias en la relación biomarcadores-NAI que claramente mejora al incluir la exactitud diagnóstica de la TC. Tales resultados son consistentes con la baja precisión de los criterios clínicos; mostrando resultados más exactos debido al rendimiento de la TACAR de tórax en este estudio.

Finalmente, para la predicción de infecciones post-infarto cerebral, definir los puntos de corte de los biomarcadores en pacientes con NAI ayudaría en las estrategias preventivas, especialmente en las primeras etapas. En nuestra cohorte, la combinación de SAA > 25.15 mg / dL y suPAR > 3.14 ng / mL a las 48 horas mostró una sensibilidad del 80% y una especificidad del 95.8%. Dado que la mayoría de los casos de NAI aparecen dentro de los primeros siete días después del inicio del evento cerebrovascular [Smith CJ, 2015], la disponibilidad de los biomarcadores descritos, incluso después de 48 horas, podría ayudar en la detección temprana de la infección respiratoria en pacientes con ictus, con tasas bajas de falsos negativos.



Por lo tanto, la utilidad de los biomarcadores sanguíneos y los puntos de corte obtenidos, debe evaluarse en estudios prospectivos futuros con muestras más amplias, ya que validar prospectivamente un punto de corte es un paso necesario y relevante en el campo de la investigación de biomarcadores.

La principal limitación del estudio es que nuestros resultados se basan en una sola cohorte y nuestros hallazgos deben validarse en una cohorte independiente y más grande antes de que se pueda recomendar una intervención basada en estos resultados. Además, el pequeño tamaño de la muestra y la baja tasa de eventos en el diagnóstico clínico y radiológico, nos impidieron realizar análisis de regresión logística para ajustar por posibles factores de confusión, como la gravedad del ictus o la disfagia. Sin embargo, consideramos que el presente estudio analiza por primera vez la utilidad y capacidad predictiva y diagnóstica de un grupo de biomarcadores candidatos comparados con los hallazgos de la TACAR, lo cual imprime una fortaleza importante a nuestro estudio.

Integración de los resultados

Por tanto, a la luz de todos los resultados, la integración de información clínica y biológica, mediante scores predictivos y biomarcadores plasmáticos, podría ser la respuesta al manejo de esta grave complicación.

En estudios futuros, se debe establecer si el uso de estos biomarcadores por sí solos o asociados a criterios y escalas clínicas, resultan en una mejoría del pronóstico de los pacientes y/o una reducción del gasto sanitario.



CONCLUSIONES

1. La validación prospectiva de la precisión predictiva de las escalas A2DS2, AIS-APS e ISAN en la identificación de NAI, muestra que dichas escalas son una forma simple de identificar pacientes con alto riesgo de NAI, sobre todo AIS-APS e ISAN, que dada su especificidad podrían ser útiles para el planteamiento de ensayos clínicos sobre profilaxis antibiótica.
2. Se describen por primera vez los hallazgos radiológicos en la tomografía computarizada de la infección respiratoria en una cohorte de pacientes con ictus, siendo el patrón de bronconeumonía el más frecuente seguido del de bronquitis aguda infecciosa.
3. Los criterios clínicos PISCES para NAI tienen un alto rendimiento y exhiben una alta sensibilidad para la detección de cualquier infección del tracto respiratorio y bronconeumonía, constituyendo una herramienta interesante para la detección de pacientes en caso de sospecha de NAI.
4. Entre los biomarcadores explorados, MRproADM tendría un papel importante en la predicción de NAI, debido a su elevación temprana en pacientes con ictus que sufren infecciones respiratorias en el transcurso del ingreso hospitalario. Además, la combinación de SAA / suPAR mejora el valor predictivo en la NAI, agregando especificidad, especialmente en los días posteriores al ingreso



BIBLIOGRAFÍA

1. Alzahrani SA, Al-Salamah MA, Al-Madani WH et al. Systematic review and meta-analysis for the use of ultrasound versus radiology in diagnosing of pneumonia. *Crit Ultrasound J.* 2017;9:6.
2. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:388–416.
3. Arai T, Yoshimi N, Fujiwara H et al. Serum substance P concentrations and silent aspiration in elderly patients with stroke. *Neurology.* 2003;61; 1625–1626
4. Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere A et al; por el comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Ictus: tipos etiológicos y criterios diagnósticos. En: Díez E, ed. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus, no 3. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología (SEN). Barcelona: Prous Science, 2006
5. Azurmendi L, Lapierre-Fetaud V, Schneider J et al. Proteomic discovery and verification of serum amyloid A as a predictor marker of patients at risk of post-stroke infection: a pilot study. *Clin Proteomics.* 2017;12;14
6. Balofsky A, George J, Papadakos P. *Neuropulmonology.* *Handb Clin Neurol* 2017; 140: 33-48.
7. Bustamante A, Garcia-Berrocoso T, Rodriguez N et al. Ischemic stroke outcome: a review of the influence of post-stroke complications within the different scenarios of stroke care. *Eur. J. Intern. Med.* 2016;29: 9-21.
8. Bustamante A, García-Berrocoso T, Penalba A et al. Sepsis biomarkers reprofiling to predict stroke-associated infections. *J Neuroimmunol.* 2017 312:19-23.
9. Bustamante A, Giralt D, García-Berrocoso T et al. The impact of post-stroke complications on in-hospital mortality depends on stroke severity. *Eur Stroke J.* 2017;2:54-63
10. Bustamante A, Vilar-Bergua A, Guettier S et al. C-reactive protein in the detection of post-stroke infections: Systematic review and individual participant data analysis. *J Neurochem.* 2017;141: 305-314.
11. Busti C, Agnelli G, Duranti M et al. Lung ultrasound in the diagnosis of stroke-associated pneumonia. *Intern Emerg Med.* 2014;9:173–178



12. Campbell SG, Marrie TJ, Anstey R et al. The contribution of blood cultures to the clinical management of adult patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia: a prospective observational study. *Chest*. 2003;123:1142–1150.
13. Cayuela A, Rodríguez S, Iglesias P et al. Stroke mortality in Andalusia (Spain) from 1975 to 1999: effect of age, birth cohort and period of death. *Neuroepidemiology*. 2002; 21:142-147.
14. Chamorro A, Horcajada J, Obach V et al. The early systemic prophylaxis of infection after stroke study a randomized clinical trial. *Stroke*. 2005; 36:1495–500.
15. Chamorro A, Urra X, Planas A.M. Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression. *Stroke*. 2007;38: 1097-1103.
16. Chapman C, Morgan P, Cadilhac DA et al. Risk factors for the development of chest infections in acute stroke: a systematic review. *Top Stroke Rehabil*. 2018;25:445-458
17. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:867–903.
18. Chavez MA, Shams N, Ellington LE et al Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2014 15:1465–9921
19. Chumbler NR, Williams LS, Wells CK, et al: Derivation and validation of a clinical system for predicting pneumonia in acute stroke. *Neuroepidemiology*. 2010;34:193–199.
20. Cugy E, Sibon I. Stroke-Associated Pneumonia Risk Score: Validity in a French Stroke Unit. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26:225-229.
21. Curbelo J, Luquero Bueno S, Galván-Román JM et al. Inflammation biomarkers in blood as mortality predictors in community-acquired pneumonia admitted patients: importance of comparison with neutrophil count percentage or neutrophil-lymphocyte ratio. *PLoS One*. 2017;12:0173947.
22. De Falco FA, Santangelo R, Majello L et al. Antimicrobial prophylaxis in the management of ischemic stroke. *Rivista di Neurobiologia*. 1998;44:63–7.
23. Deng QW, Yang H, Yan FL et al. Blocking Sympathetic Nervous System Reverses Partially Stroke-Induced Immunosuppression but does not Aggravate Functional Outcome After Experimental Stroke in Rats. *Neurochem Res*. 2016;41:1877-86
24. de Jager CP, Wever PC, Gemen EF et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. *PLoS One*. 2012;7:46561.



25. Díaz-Guzmán J, Egido-Herrero JA, Fuentes B et al. Proyecto Ictus del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Incidencia de ictus en España: estudio Iberictus. Datos del estudio piloto. *Rev Neurol.* 2009;48: 61-5
26. Donadello K, Scolletta S, Covajes C et al. suPAR as a prognostic biomarker in sepsis. *BMC Med.* 2012;5;10:2.
27. Dziewas R, Ritter M, Schilling M et al. Pneumonia in acute stroke patients fed by nasogastric tube. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2004;75;852–856.
28. Eibel R, Herzog P, Dietrich O, et al.: Pulmonary abnormalities in immunocompromised patients: Comparative detection with parallel acquisition MR imaging and thin-section helical CT. *Radiology.* 2006; 241: 880–91.
29. El Husseini N, Laskowitz DT. The role of neuroendocrine pathways in prognosis after stroke. *Expert Rev. Neurother.* 2014;14: 217-232.
30. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP et al. The sympathetic nerve: an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev.* 2000;52: 595–638.
31. Emsley HC, Smith CJ, Gavin CM et al. An early and sustained peripheral inflammatory response in acute ischaemic stroke: relationships with infection and atherosclerosis. *J Neuroimmunol.* 2003;139:93–101.
32. Engel O, Akyuz, L, da Costa Goncalves A.C et al. Cholinergic pathway suppresses pulmonary innate immunity facilitating pneumonia after stroke. *Stroke* 2015;46: 3232-3240.
33. Esayag Y, Nikitin I, Bar-Ziv J T et al. Diagnostic value of chest radiographs in bedridden patients suspected of having pneumonia. *Am J Med* 2010;123:88.e1-5.
34. Ewing S, Bauer T, Torres A. The pulmonary physician in critical care. *Thorax.* 2002;57:366–371.
35. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990–2013: the GBD 2013 study. *Neuroepidemiology.* 2015;45;161–176.
36. Finlayson O, Kapral M, Hall R et al. Risk factors, inpatient care, and outcomes of pneumonia after ischemic stroke. *Neurology.* 2011;4;77:1338-45
37. Fluri F, Morgenthaler NG, Mueller B et al. Copeptin, procalcitonin and routine inflammatory markers - predictors of infection after stroke. *PLoS One.* 2012;7, e48309.80



38. Friedant AJ, Gouse BM, Boehme AK, et al. A simple prediction score for developing a hospital-acquired infection after acute ischaemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24: 680–686.
39. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340:448–454.
40. Gong S, Zhou Z, Zhou M, et al. Validation of risk scoring models for predicting stroke-associated pneumonia in patients with ischaemic stroke. *Stroke Vasc Neurol.* 2016;1:122–126.
41. Hannawi Y, Hannawi B, Rao C et al. Stroke-Associated Pneumonia: Major Advances and Obstacles. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35:430-443.
42. Harms H, Prass K, Meisel C et al. Preventive antibacterial therapy in acute ischemic stroke: A randomized controlled trial. *PLoS ONE.* 2008; 14;3:e2158
43. Harms H, Grittner U, Droge H, et al. Predicting post- stroke pneumonia: the PANTHERIS score. *Acta Neurol Scand.* 2013;128: 178–184.
44. Harms H, Reimnitz P, Bohner G et al. Influence of stroke localization on autonomic activation, immunodepression, and post-stroke infection. *Cerebrovasc Dis.* 2011;32: 552–560.
45. Haeusler K.G, Schmidt W.U, Fohring F et al. Cellular immunodepression preceding infectious complications after acute ischemic stroke in humans. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25: 50-58.
46. Hayden GE, Wrenn KW. Chest radiograph vs. computed tomography scan in the evaluation for pneumonia. *J Emerg Med.* 2009;36:266–27.
47. Hilker R, Poetter C, Findeisen N et al: Nosocomial pneumonia after acute stroke: implications for neurological intensive care medicine. *Stroke.* 2003;34:975–981.
48. Hoffmann S, Malzahn U, Harms H, et al.; Berlin Stroke Register and the Stroke Register of Northwest Germany. Development of a clinical score (A2DS2) to predict pneumonia in acute ischaemic stroke. *Stroke.* 2012;43: 2617–2623.
49. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008; 36: 309-332
50. Huang JY, Zhang DY, Yao Y et al. Training in swallowing prevents aspiration pneumonia in stroke patients with dysphagia. *J Int Med Res.* 2006;34:303–306.
51. Hug A, Mürle B, Dalpke A et al. Usefulness of serum procalcitonin levels for the early diagnosis of stroke-associated respiratory tract infections. *Neurocrit Care.* 2011;14: 416-422.



52. Ickenstein GW, Riecker A, Hohlig C, et al. Pneumonia and in-hospital mortality in the context of neurogenic oropharyngeal dysphagia (NOD) in stroke and a new NOD step-wise concept. *J Neurol.* 2010;257:1492-14
53. Ifejika-Jones NL, Arun N, Peng H et al. The interaction of aspiration pneumonia with demographic and cerebrovascular disease risk factors is predictive of discharge level of care in acute stroke patient. *Am J Phys Med Rehabil.* 2012;91:141–147.
54. Ji R, Shen H, Pan Y, et al. China National Stroke Registry Investigators. Novel risk score to predict pneumonia after acute ischaemic stroke. *Stroke.* 2013;44: 1303–1309.
55. Ji R, Shen H, Pan Y, et al.; China National Stroke Registry Investigators. Risk score to predict hospital-acquired pneumonia after spontaneous intracerebral haemorrhage. *Stroke.* 2014;45: 2620–2628.
56. Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol.* 2009;8:345—54.
57. Johnston G.R, Webster N.R. Cytokines and the immunomodulatory function of the vagus nerve. *Br. J. Anaesth.* 2009;102: 453-462.
58. Kalra L, Hodsoll J, Irshad S et al. STROKE-INF Investigators. Comparison of the diagnostic utility of physician-diagnosed with algorithm-defined stroke-associated pneumonia. *Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87:1163–1168.
59. Kalra L, Irshad S, Hodsoll J et al. Prophylactic antibiotics after acute stroke for reducing pneumonia in patients with dysphagia (STROKE-INF): a prospective, cluster-randomised, open-label, masked endpoint, controlled clinical trial. *Lancet.* 2015;386:1835–44.
60. Kasuya Y, Hargett JL, Lenhardt R, et al: Ventilator-associated pneumonia in critically ill stroke patients: frequency, risk factors, and outcomes. *J Crit Care.* 2011;26:273–279.
61. Katzan IL, Cebul RD, Husak SH et al. The effect of pneumonia on mortality among patients hospitalized for acute stroke. *Neurology.* 2003: 60:620-625.
62. Katzan IL, Dawson NV, Thomas CL et al. The cost of pneumonia after acute stroke. *Neurology.* 2007;29;68:1938-43.
63. Kazerooni EA. High-resolution CT of the lungs. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;177: 501-19.
64. Kim EA, Lee KS, Primack SL, et al. Viral pneumonias in adults: radiologic and pathologic findings. *Radiographics.* 2002;22:S137–S1
65. Kishore AK, Vail A, Bray BD, et al. Clinical risk scores for predicting stroke-associated pneumonia: A systematic review. *Eur Stroke J.* 2016;1:76–84.



66. Kishore AK, Vail A, Chamorro A et al. How is pneumonia diagnosed in clinical stroke research? A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2015;46:1202-9.
67. Kishore AK, Vail A, Jeans AR et al. Microbiological etiologies of pneumonia complicating stroke: a systematic review. *Stroke*. 2018;49:1602-1609.
68. Klehmet J, Harms H, Richter M et al. Stroke-induced immunodepression and post-stroke infections: lessons from the preventive antibacterial therapy in stroke trial. *Neuroscience*. 2009;158: 1184-1193
69. Kofoed K, Andersen O, Kronborg G et al. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care*. 2007;11: R38
70. Kumar S, Selim M.H, Caplan L.R. Medical complications after stroke. *Lancet Neurol*. 2010;9:105–118.
71. Kwon H, Jeong S, Lee S, et al. The pneumonia score: a simple grading scale for prediction of pneumonia after acute stroke. *Am J Infect Control*. 2006; 34: 64–68.
72. Lai T.W, Zhang S, Wang Y.T. Excitotoxicity and stroke: Identifying novel targets for neuroprotection. *Prog. Neurobiol*. 2014;115:157–188.
73. Lakshminarayan K, Tsai AW, Tong X, et al: Utility of dysphagia screening results in predicting post-stroke pneumonia. *Stroke*. 2010; 41:2849–28.
74. Laupacis A, Sekar N, Stiell IG. Clinical prediction rules. A review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA*. 1997 12;277:488-94
75. Lampl Y, Boaz M, Gilad R et al. Minocycline treatment in acute stroke An open-label, evaluator-blinded study. *Neurology*. 2007;69:1404–10
76. Liesz A, Hagmann S, Zschoche C et al. The spectrum of systemic immune alterations after murine focal ischemia: immunodepression versus immunomodulation. *Stroke*. 2009;40:2849-2858.
77. Lim SH, Lieu PK, Phua SY, et al: Accuracy of bedside clinical methods compared with fiberoptic endoscopic examination of swallowing (FEES) in determining the risk of aspiration in acute stroke patients. *Dysphagia*. 2001: 16;1–6.
78. Liu DD, Chu SF, Chen C et al. Research progress in stroke-induced immunodepression syndrome (SIDS) and stroke-associated pneumonia (SAP). *Neurochem Int*. 2018;114:42-54.
79. Mayo JR. Magnetic resonance imaging of the chest: Where we stand. *Rad Clin North Am*. 1994;32:795- 810



80. Mann G, Hankey GJ, Cameron D. Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke*. 1999;30:744–748.
81. Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med*. 2001;344:665–671.
82. Martínez-Vila E, Irimia P. The cost of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17(Suppl 1):124-9.
83. Martelli D, McKinley MJ, McAllen RM. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a critical review. *Auton Neurosci*. 2014;182:65-9
84. Matías-Guiu J. Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y política social. Madrid. 2008.
85. McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, et al. Users' guides to the medical literature XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-based medicine working group. *JAMA*. 2000;284:79–84.
86. Medrano MJ, Boix R, Cerrato E et al. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: revisión sistemática de la literatura. *Rev Esp Salud Pública*. 2006;80:5-15.
87. Michael B, Reddy GP, Webb WR et al. High-resolution CT of the lung: patterns of disease and differential diagnoses. *Radiol Clin N Am*. 2005;43:513-42
88. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
89. Mracsko E, Liesz A, Karcher S et al. Differential effects of sympathetic nervous system and hypothalamic-pituitary-adrenal axis on systemic immune cells after severe experimental stroke. *Brain Behav Immun*. 2014; 41: 200-209.
90. Muller NL. Clinical value of high-resolution CT in chronic diffuse lung disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1991;157; 1163-70.
91. Nam KW, Kim TJ, Lee JS et al. High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Stroke-Associated Pneumonia. *Stroke*. 2018;49:1886-1892.
92. Niederman MS, Mandell LA, Anzneto A, et al. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1730–1754.
93. Offner H, Subramanian S, Parker SM et al. Experimental stroke induces massive, rapid activation of the peripheral immune system. *J. Cerebr. Blood Flow Metabol*. 2006;26: 654-665.



94. Prass, K, Meisel C, Hoflich C et al. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J. Exp. Med.* 2003;198:725-736.
95. Roig J, Sabria M, Pedro-Botet ML. Legionella spp.: community acquired and nosocomial infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2003;16:145–151.
96. Sakr Y, Sponholz C, Tuche F et al. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature. *Infection.* 2008;36:396–407.
97. Salat D, Penalba A, García-Berrocso T et al. Immunological Biomarkers Improve the Accuracy of Clinical Risk Models of Infection in the Acute Phase of Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35:220–227
98. Schuetz P, Christ-Crain M, Muller B. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13:578–585.
99. Schwarz S, Al-Shajlawi F, Sick C et al. Effects of Prophylactic Antibiotic Therapy With Mezlocillin Plus Sulbactam on the Incidence and Height of Fever After Severe Acute Ischemic Stroke The Mannheim Infection in Stroke Study (MISS). *Stroke.* 2008; 39:1220–7.
100. Self WH, Courtney DM, McNaughton CD et al. High discordance of chest x-ray and computed tomography for detection of pulmonary opacities in ED patients: Implications for diagnosing pneumonia. *Am J Emerg Med.* 2013;31:401-5
101. Sharma S, Maycher B, Eschun G. Radiological imaging in pneumonia: recent innovations. *Curr Opin Pulm Med.* 2007;13:159–169.
102. Shim R, Wong C.H.Y. Ischemia, Immunosuppression and Infection—Tackling the Predicaments of Post-Stroke Complications. *Int. J. Mol. Sci.* 2016: 17;64.
103. Smith CJ, Bray BD, Hoffman A, et al. Can a novel clinical risk score improve pneumonia prediction in acute stroke care? A UK multicenter cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4.
104. Smith CJ, Kishore AK, Vail A et al. Diagnosis of Stroke-Associated Pneumonia: Recommendations From the Pneumonia in Stroke Consensus Group. *Stroke.* 2015;46:2335-2340
105. Smithard D, O’neill P, Park C et al. Complications and outcome after acute stroke does dysphagia matter? *Stroke.* 1996; 27: 1200–1204.
106. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol.* 2007;6:182—7.



107. Syrjälä H, Broas M, Suramo I, Ojala A, Lähde S. High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 1998;27:358-63.
108. Teramoto S. Novel preventive and therapeutic strategy for post-stroke pneumonia. *Expert Rev. Neurother*. 2009; 9: 1187–1200
109. Thunø M, Macho B, Eugen-Olsen J. SuPAR: the molecular crystal ball. *Dis Markers*. 2009;27:157–172.
110. Ulm L, Hoffmann S, Nabavi D et al. The Randomized Controlled STRAWINSKI Trial: Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy after Stroke. *Front Neurol*. 2017;24;8:153
111. Upadya A, Thorevska N, Sena KN et al. Predictors and consequences of pneumonia in critically ill patients with stroke. *J Crit Care*. 2004;19:16–22
112. Vermeij JD, Westendorp WF, Dippel DW et al. Antibiotic therapy for preventing infections in people with acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 22;1:CD008530
113. Wagner AL, Szabunio M, Hazlett KS et al. Radiologic manifestations of round pneumonia in adults. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;170:723–726
114. Walter U, Knoblich R, Steinhagen V et al. Predictors of pneumonia in acute stroke patients admitted to a neurological intensive care unit. *J Neurol*. 2007;254:1323–1329.
115. Ward K, Seymour J, Steier J et al. Acute ischaemic hemispheric stroke is associated with impairment of reflex in addition to voluntary cough. *Eur Respir J*. 2010;36:1383–1390.
116. Webb WR, Müller NL, Naidich DP et al. High- Resolution CT of the lung. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins; 2003. p. 49-693. bis
117. Weimar C, Roth MP, Zillessen G et al: Complications following acute ischemic stroke. *Eur Neurol*. 2002;48:133–140.
118. Westendorp WF, Vermeij J-D, Zock E et al. The Preventive Antibiotics in Stroke Study (PASS): a pragmatic randomised open-label masked endpoint clinical trial. *Lancet*. 2015;385:1519–26
119. Westendorp, Willeke F, Paul J et al. «Post-stroke infection: A systematic review and meta-analysis». *BMC Neurology*. 2011;11;110 .
120. Wielputz M, Kauczor HU: MRI of the lung: State of the art. *Diagn Interv Radiol*. 2012;18; 344–53.
121. Wong CH, Jenne CN, Lee WY et al. Functional innervation of hepatic iNKT cells is immunosuppressive following stroke. *Science*. 2011;334. 101-105



122. Ye X, Xiao H, Chen B, Zhang S. Accuracy of lung ultrasonography versus chest radiography for the diagnosis of adult community-acquired pneumonia: review of the literature and meta-analysis. PLoS ONE. 2015;10:e0130066
123. Zapata-Arriaza E, Moniche F, Blanca PG et al. External Validation of the ISAN, A2DS2, and AIS-APS Scores for Predicting Stroke-Associated Pneumonia. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018;27;673-676.
124. Zapata-Arriaza E, Serrano-Gotarredona P, Navarro-Herrero S, et al. Chest CT findings and validation of clinical criteria of stroke associated pneumonia. J Stroke. 2019;217-219.
125. Zapata-Arriaza E, Mancha F, Bustamante A et al. Biomarkers predictive value for early diagnosis of Stroke-Associated Pneumonia. Ann Clin Transl Neurol. 2019;6;1882-1887.
126. Zuo L, Shi L, Yan F. The reciprocal interaction of sympathetic nervous system and cAMP-PKA-NF-kB pathway in immune suppression after experimental stroke. Neurosci Lett. 2016;627;205-210.
127. Instituto Nacional de Estadística. Acceso con fecha Agosto/2019. http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm#C=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=resultados&idp=1254735573175



ANEXOS

<u>ÁMBITO- PREFIJO</u>	<u>CSV</u>	<u>FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO</u>
GEISER	GEISER-3d3c-cb25-4145-4e59-88da-4844-e64e-bca9	15/05/2020 11:38:02 Horario peninsular
<u>Nº registro</u>	<u>DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN</u>	<u>Validez del documento</u>
00008744e2000019363	https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida	Copia



ANEXO I.

RESULTADOS NO PUBLICADOS PERTENECIENTES AL ARTÍCULO 1.2

Tabla 1. Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de los criterios clínicos (PISCES), y las escalas ISAN, AIS-APS y A2DS2 comparados frente al TACAR de tórax para la detección de cualquier infección respiratoria.

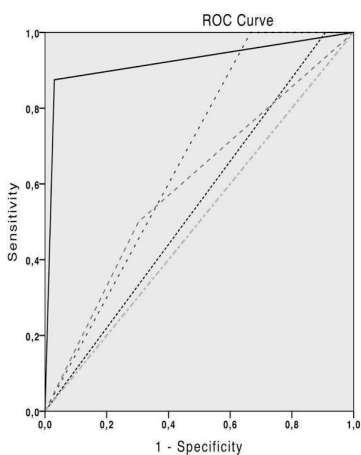
Referencia	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
PISCES (NAI Probable)	87.5%	96.9%	87.5%	96.9%
ISAN	100%	33.3%	26.6%	100%
A2DS2	100%	9.1%	21%	100%
AIS-APS	50%	69.7%	28.5%	85.4%

Tabla 2. Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de los criterios clínicos (PISCES), y las escalas ISAN, AIS-APS y A2DS2 comparados frente al TACAR de tórax para la detección de bronconeumonía.

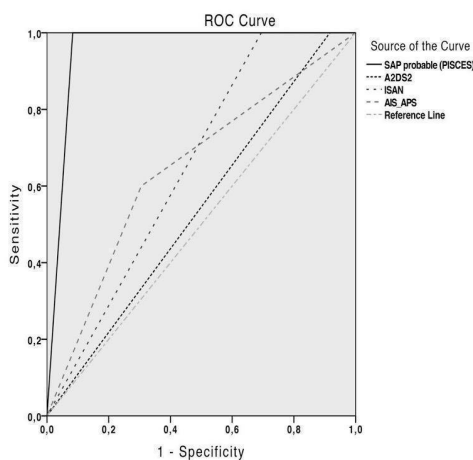
Referencia	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
PISCES (NAI Probable)	100%	91.6%	62.5%	100%
ISAN	100%	30.5%	16.7%	100%
A2DS2	100%	8.3%	13.1%	100%
AIS-APS	60%	69.4%	21.4%	92.5%

Figura 1. Curvas ROC para cualquier infección respiratoria (A) y bronconeumonía(B) para los criterios clínicos (NAI probable según PISCES), escalas A2DS2, ISAN y AIS-APS.





A Diagonal segments are produced by ties.



B Diagonal segments are produced by ties.

Cualquier infección del tracto respiratorio			
	Estadístico C	95% Intervalo de confianza	de
NAI probable (PISCES)	0.92	0.78-1	
A2DS2	0.54	0.33-0.76	
ISAN	0.66	0.49-0.84	
AIS-APS	0.59	0.37-0.82	
Bronconeumonía			
	Estadístico C	95% Intervalo de confianza	de
NAI probable (PISCES)	0.96	0.89-1	
A2DS2	0.54	0.28-0.79	
ISAN	0.65	0.44-0.86	
AIS-APS	0.65	0.38-0.91	



ANEXO II

Dictamen PEIBA

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES
 Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación
 Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía

DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D/Dª: Jose Salas Turrents como secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de Joan Montaner Vilalonga para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: SIPIA Proyect: Stroke Induced pneumonia in Andalucía. Factores de riesgo asociados a la aparición de neumonía en el iclus y validación de escalas de riesgo.
Protocolo, Versión: 1.0
HIP, Versión: 1.0
CI, Versión: 1.0

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad del/de la Investigador/a y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía que se relacionan, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en SEVILLA a 09/04/2016

D/Dª. Jose Salas Turrents, como Secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío



Código Seguro De Verificación:	b5e8c0a696b86bdabaad061cb9544aaf71a3c947	Fecha:	09/04/2016
Normativa:	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
Firmado Por:	Jose Salas Turrents		
Uri De Verificación:	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldetica/xhtml/ayuda/verifica?FirmaDocumento.iface/coda/b5e8c0a696b86bdabaad061cb9544aaf71a3c947	Página:	1/2



ÁMBITO- PREFIJO

CSV

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

GEISER

GEISER-3d3c-cb25-4145-4e59-88da-4844-e64e-bca9

15/05/2020 11:38:02 Horario peninsular

Nº registro

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

Validez del documento

00008744e2000019363

https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida

Copia



CERTIFICA

Que este Comité ha ponderado y evaluado en sesión celebrada el 01/03/2016 y recogida en acta 02/2016 la propuesta del/de la Promotor/a Joan Montaner Vilalonga, para realizar el estudio de Investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: SIPIA Project: Stroke Induced pneumonia In Andalucía. Factores de riesgo asociados a la aparición de neumonía en el Ictus y validación de escalas de riesgo.
Protocolo, Versión: 1.0
HIP, Versión: 1.0
CI, Versión: 1.0

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:

- Presidenta/a**
 D/Dª. Victor Sanchez Margalet
- Vicepresidenta/a**
 D/Dª. Dolores Jiménez Hernández
- Secretario/a**
 D/Dª. Jose Salas Turrents
- Vocales**
 D/Dª. Enrique Calderón Sandubele
 D/Dª. Francisco Javier Bautista Paloma
 D/Dª. Gabriel Ramirez Soto
 D/Dª. Carlos Garcia Pérez
 D/Dª. Joaquín Quirarte Enriquez
 D/Dª. Cristina Pichardo Guerrero
 D/Dª. Javier Vitorica Fernandez
 D/Dª. CRISTOBAL MORALES PORTILLO
 D/Dª. MARIA EUGENIA ACOSTA MOSQUERA
 D/Dª. Elisa Torres Buñon
 D/Dª. Luis Lopez Rodriguez
 D/Dª. Enrique de Alava Casado
 D/Dª. EVA MARIA DELGADO CUESTA
 D/Dª. M LORENA LOPEZ CERERO
 D/Dª. Amancio Camero Moya
 D/Dª. Regina Sandra Benavente Cantalejo
 D/Dª. ANTONIO PEREZ PEREZ
 D/Dª. Maria Pilar Guadix

Que dicho Comité, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.



Lo que firmo en SEVILLA a 09/04/2016

Código Seguro De Verificación:	b5e8c0a696b86bdabaad061cb9544aaf71a3c947	Fecha	09/04/2016
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
Firmado Por	Jose Salas Turrents		
Uri De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldootica/xhtml/ayuda/verifica?P1rmaDocumento.iframe/coda/b5e8c0a696b86bdabaad061cb9544aaf71a3c947	Página	2/2



ANEXO III

ESCALA NIHSS

Escala NIHSS: National institute of Health Stroke Scale. Fechas/hora:

1a. Nivel de conciencia	Alerta	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Somnolencia	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Obnubilación	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Coma	3	3	3	3	3	3	3	3	3
1b. Nivel de conciencia Preguntas verbales ¿En qué mes vivimos? ¿Qué edad tiene?	Ambas respuestas son correctas	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Una respuesta correcta	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ninguna respuesta correcta	2	2	2	2	2	2	2	2	2
1c. Nivel de conciencia. Órdenes motoras 1.Cierre los ojos, después ábralos. 2.Cierre la mano, después ábrala.	Ambas respuestas son correctas	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Una respuesta correcta	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ninguna respuesta correcta	2	2	2	2	2	2	2	2	2
2. Mirada conjugada (voluntariamente o reflejos óculocefálicos, no permitidos óculo-vestibulares) Si lesión de un nervio periférico: 1punto.	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Paresia parcial de la mirada	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Paresia total o desviación forzada	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3. Campos visuales (confrontación) Si ceguera bilateral de cualquier causa: 3 puntos. Si extinción visual: 1 puntos	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hemianopsia parcial	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Hemianopsia completa	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Ceguera bilateral	3	3	3	3	3	3	3	3	3
4. Paresia facial	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Paresia leve (asimetría al sonreír.)	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Parálisis total de músc. facial inferior	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Parálisis total de músc facial superior e inferior.	3	3	3	3	3	3	3	3	3
5. Paresia de extremidades superiores (ES) Se explora 1º la ES no parética Debe levantar el brazo extendido a 45º (decúbito) ó a 90º (sentado). No se evalúa la fuerza distal Se puntúa cada lado por separado. El 9 no se contabiliza en el cómputo global.	Mantiene la posición 10".	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Claudica en menos de 10" sin llegar a tocar la cama.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Claudica y toca la cama en menos de 10".	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Hay movimiento pero no vence gravedad.	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Parálisis completa. Extremidad amputada o inmovilizada	4	4	4	4	4	4	4	4	4
6. Paresia de extremidades inferiores (EI) Se explora 1º la EI no patética. Debe levantar la pierna extendida y mantener a 30º. Se puntúa cada lado por separado. El 9 no se contabiliza en el cómputo global.	Mantiene la posición 5".	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Claudica en menos de 5" sin llegar a tocar la cama.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Claudica y toca la cama en menos de 5".	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Hay movimiento pero no vence gravedad.	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Parálisis completa. Extremidad amputada o inmovilizada.	4	4	4	4	4	4	4	4	4
7. Ataxia de las extremidades. Dedo-nariz y talón-rodilla. Si déficit motor que impida medir disimetría: 0 pt.	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ataxia en una extremidad.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ataxia en dos extremidades.	2	2	2	2	2	2	2	2	2
8. Sensibilidad. Si obnubilado evaluar la retirada al estímulo doloroso. Si déficit bilateral o coma: 2 puntos.	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Leve o moderada hipoestesia.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Anestesia.	2	2	2	2	2	2	2	2	2
9. Lenguaje. Si coma: 3 puntos. Si intubación o anartria: explorar por escritura.	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Afasia leve o moderada.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Afasia grave, no posible entenderse. Afasia global o en coma	2	2	2	2	2	2	2	2	2
10. Disartria. Si afasia: 3 puntos	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Leve, se le puede entender.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Grave, ininteligible o anartria.	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Intubado. No puntúa.	9	9	9	9	9	9	9	9	9
11. Extinción-Negligencia-Inatención. Si coma: 2 puntos.	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Inatención/extinción en una modalidad Inatención/extinción en más de una modalidad.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
TOTAL										



ANEXO IV

ESCALA A2DS2

Clinical Variables on Admission	Assigned Points
Age 75+	+1
Atrial fibrillation	+1
Dysphagia	+2
Sex (male)	+1
Stroke severity (NIHSS)	
0-4	0
5-15	+3
16+	+5

Puntuación de 0-10. Riesgo bajo: Puntuación 0-4. Riesgo Alto: Puntuación 5-10



ANEXO V

ESCALA ISAN

Item	Score
Age, y	
<60	0
60 to 69	3
70 to 79	4
80 to 89	6
90+	8
Sex	
Female	0
Male	1
NIHSS on admission	
0 to 4	0
5 to 15	4
16 to 20	8
21+	10
mRS prestroke	
Independent	0
Not independent	2

Puntuación 0-22. Riesgo bajo puntuación 0-10. Riesgo intermedio: puntuación 6-10. Riesgo Alto: puntuación 11-14. Riesgo muy alto: puntuación ≥ 15



ANEXO VI

ESCALA AIS-APS

Items	Score
Age group	
≤ 59	0
60-69	2
70-79	5
≥80	7
Medical history/comorbidity	
Atrial fibrillation	1
Congestive heart failure	3
COPD	3
Current smoking	1
Pre-stroke dependence (mRS _{≥3})	2
Admission NIHSS score	
0-4	0
5-9	2
10-14	5
≥15	8
Admission GCS score	
15-13	0
9-12	0
3-8	3
Symptom of dysphasia	3
OCSF subtype	
Lacunar infarction (LACI)	0
Partial anterior circulation infarct (PACI)	0
Total anterior circulation infarct (TACI)	2
Posterior circulation infarct (POCI)	2
Admission glucose (mmol/L)	
≤11.0	0
≥11.1	2

Puntuación 0-35. Riesgo muy bajo: puntuación 0-6. Riesgo bajo: puntuación 7-13. Riesgo intermedio puntuación 14-20. Riesgo alto: puntuación 21-27. Riesgo muy alto: puntuación 28-35.

