

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

**“VALOR PRONÓSTICO DE PROCALCITONINA Y
PROTEINA C REACTIVA COMO MARCADORES DE
GRAVEDAD DE NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA
COMUNIDAD EN PACIENTES DE ENTRE DOS MESES
Y CINCO AÑOS DE EDAD INGRESADOS EN EL
HOSPITAL METROPOLITANO DURANTE EL
PERÍODO DE ENERO DE 2017 A MAYO DE 2018”**

Tesis de disertación previa a la obtención del título en medicina
general y cirugía

Autora: Rubi Gissela Romero García

Director: Dr. Gabriel Contreras

Quito - Ecuador

2019

Agradecimientos

Agradezco a Dios por haberme regalado una vida con el propósito de ayudar a los demás y proveerme con todo lo necesario para alcanzarlo, por inspirarme y darme la fuerza necesaria para concluir este trabajo de la mejor manera, por mi familia, por las experiencias vividas y por todo lo que queda por aprender.

A mi querido hermano Alberto Romero por su guía, apoyo y motivación constante durante cada etapa de la realización de esta investigación y durante toda mi vida. Gracias por ser mi compañía, la luz que ilumina mi camino y por compartir conmigo tus conocimientos, experiencias y alegría. Soy afortunada por crecer y aprender contigo.

A mis padres por su amor, paciencia y apoyo incondicional, por haberme forjado como la persona que soy y ser los principales promotores de mis sueños. Ustedes son mi motivación para dar lo mejor de mí cada día y mi ejemplo para ser una buena persona y profesional.

A mis abuelitos por acompañarme en cada paso, y por ser un ejemplo de amor para servir a los demás.

Un merecido y cálido agradecimiento a mi director de tesis Dr. Gabriel Contreras por haber dedicado un espacio de su tiempo y conocimientos para hacer posible este trabajo de titulación y a la Dra. Esperanza Arévalo y Dr. Stalin Donoso por sus valiosas contribuciones en el perfeccionamiento de este trabajo.

Contenidos

Agradecimientos	2
Contenidos	3
Índice de tablas	5
Índice de figuras.....	6
Abreviaciones utilizadas	7
Resumen	8
Abstract.....	10
Capítulo 1: Marco referencial	12
1. Introducción.....	12
2. Marco teórico.....	18
2.1 Neumonía adquirida en la comunidad.....	18
2.2 Proteína C reactiva.....	49
2.3 Procalcitonina	52
2.4 Asociación de PCT y PCR con severidad de neumonía	55
Capítulo 2: Metodología	58
Objetivos	58
Hipótesis.....	58
Justificación.....	59
Diseño y tipo de estudio	60
Operacionalización de variables.....	61
Muestra.....	66
Criterios de inclusión y exclusión	67
Recolección de datos	68
Análisis de datos.....	68
Aspectos bioéticos	69
Capítulo 3: Resultados	70
1. Análisis descriptivo.....	70
1.1 Características generales de los grupos.....	70
1.2 Etiología.....	74
1.3 Antibioticoterapia.....	78
1.4 Comparación de los valores de PCR y PCT.....	80
1.5 Comparación descriptiva de variables con los valores séricos de PCR y PCT	81

2.	Análisis bivariado	88
2.1	Asociación de niveles de PCR y PCT elevados con neumonía severa	88
2.1	Asociación de niveles de PCR y PCT elevados con gravedad y pronóstico de neumonía	89
2.2	Asociación de niveles elevados de PCR y PCT con etiología bacteriana	93
3.	Determinación de la capacidad diagnóstica de la PCR y la PCT	94
Capítulo 4: Discusión.....		99
	Limitaciones	107
Capítulo 5: Conclusiones y recomendaciones		108
	Conclusiones	108
	Recomendaciones	109
Bibliografía		111

Índice de tablas

Tabla 1. Factores de riesgo relacionados con el huésped y el ambiente que afectan la incidencia de neumonía pediátrica en países en desarrollo	20
Tabla 2. Etiología de NAC según grupo etario.....	25
Tabla 3. Signos de distrés respiratorio.....	39
Tabla 4. Hallazgos clínicos y radiológicos clave para diferenciar etiología de neumonía.	41
Tabla 5. Indicaciones de pruebas de identificación de patógenos	44
Tabla 6. Criterios clínicos de severidad de NAC en niños	48
Tabla 7. Criterios de severidad de neumonía para valorar ingreso a UCI	49
Tabla 8. Características generales de los grupos	72
Tabla 9. Virus identificados en orden de frecuencia.....	75
Tabla 10. Infecciones virales múltiples en orden de frecuencia	76
Tabla 11. Bacterias identificadas en orden de frecuencia.....	77
Tabla 12. Infecciones mixtas	77
Tabla 13. Etiología según grupos de edad	78
Tabla 14. Antimicrobianos utilizados	79
Tabla 15. Comparación de variables de severidad con valores séricos de PCR y PCT.....	85
Tabla 16. Valores de PCR y PCT según hallazgos etiológicos	86
Tabla 17. Valores de PCR y PCT en pacientes con foco infeccioso adicional al neumónico	87
Tabla 18. Frecuencia de Neumonía severa en los grupos con y sin PCR y PCT elevadas	88
Tabla 19. Frecuencia de Fiebre de más de 48 horas en los grupos con y sin PCR y PCT elevadas	90
Tabla 20. Frecuencia de consolidación en los grupos con y sin PCR y PCT elevadas.....	91
Tabla 21. Frecuencia de presentación de complicaciones en los grupos con y sin PCT elevadas	91
Tabla 22. Frecuencia de presentación de más de un foco infeccioso en los grupos con y sin PCR y PCT elevadas	92
Tabla 23. Frecuencia de etiología bacteriana y viral en los grupos con y sin PCR y PCT elevadas	93
Tabla 24. Características de la PCT y PCR como pruebas diagnósticas de consolidación neumónica.....	95
Tabla 25. Características de la PCT y PCR como pruebas diagnósticas de etiología bacteriana	97
Tabla 26. Características de la PCT como prueba diagnóstica de neumonía severa	98

Índice de figuras

Figura 1. Respuesta inmune innata y adaptativa a la infección viral	33
Figura 2 Características histológicas de inflamación bronquial	34
Figura 3. Características estructurales de la PCR	50
Figura 4. Síntesis y funciones de PCR.....	51
Figura 5. Producción de PCT con y sin estímulo inflamatorio.....	54
Figura 6. Correlación de Pearson entre los valores séricos de PCT y PCR.....	81
Figura 7. Elevación de PCR en fiebre de difícil control	82
Figura 8. Elevación de PCT en fiebre de difícil control	82
Figura 9. Elevación del valor de PCR con la presencia de consolidación	84
Figura 10. Elevación de PCT con la presencia de consolidación	84
Figura 11. Elevación de PCR en etiología bacteriana.....	86
Figura 12. Elevación de PCT en etiología bacteriana.....	87
Figura 13. Relación entre niveles de PCT con neumonía severa.....	89
Figura 14. Curva ROC de PCT y PCR para diagnóstico de Consolidación neumónica	95
Figura 15. Curva ROC de PCT y PCR para diagnóstico de etiología bacteriana típica	96
Figura 16. Curva ROC de PCT para diagnóstico de neumonía severa	97

Abreviaciones utilizadas

NAC: Neumonía adquirida en la comunidad
CAP: Community acquired pneumonia
PCR: Proteína C reactiva
PCT: Procalcitonina
RPM: Respiraciones por minuto
VES: Velocidad de eritrosedimentación
Rx: Radiografía
ROC: Receiver operating characteristic o curvas de rendimiento diagnóstico
WHO: World health organization
OMS: Organización mundial de la salud
IL: Interleucina
TNF: Factor de necrosis tumoral
SP: Proteína del surfactante
LT: Linfocito T
CDC: Centers for disease control
MPVh: Metapneumovirus humano
VSR: Virus sincitial respiratorio
UCI: Unidad de cuidados intensivos
Ig: Inmunoglobulina
TLR: Receptores tipo toll
PAMPs: patrones moleculares asociados a patógenos
NK: Natural Killer
IFN: Interferón
CGRP: Calcitonine gene related peptide
CT: Calcitonina
PSI: Índice de severidad de neumonía
VPP: Valor predictivo positivo
VPN: Valor predictivo negativo
LR: Likelihood ratio o razón de verosimilitud.

Resumen

Introducción: La neumonía adquirida en la comunidad es una enfermedad muy prevalente y potencialmente mortal en niños de países en desarrollo, cuya severidad, pronóstico, y probable etiología son difíciles de determinar debido a una clínica inespecífica lo que dificulta la toma de decisiones con respecto a la necesidad hospitalización y de inicio de antibioticoterapia empírica.

Objetivo: Nuestro objetivo fue evaluar el valor pronóstico de los biomarcadores Procalcitonina y Proteína C reactiva en la admisión, para determinar gravedad, evolución y etiología de neumonía adquirida en la comunidad en niños.

Metodología: El presente estudio es una cohorte histórica, en la cual se incluyó a 314 pacientes de entre 2 meses a 5 años que fueron ingresados en el Hospital Metropolitano con el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, durante el período de Enero de 2017 a Mayo del 2018, a quienes se les solicitó la medición de PCR y PCT séricas dentro de las primeras 24 horas de la admisión. Se realizaron pruebas de investigación de agente etiológico a 240 niños (se identificó patógeno en 165). Se realizaron múltiples análisis bivariados para evaluar la asociación de la concentración de PCR y PCT con severidad, pronóstico y etiología; para lo cual se clasificó a los niños con PCR o PCT elevadas como grupo de exposición (utilizando varios puntos de corte: PCR > 35 y > 60 mg/l y PCT > 0.5, >1, >2ng/ml) y como grupo de no exposición a los niños con valores séricos de PCR y PCT inferiores. La determinación de severidad al ingreso se realizó usando los criterios clínicos de la guía de NAC de la sociedad de enfermedades infecciosas pediátricas, 192 niños tuvieron neumonía severa y 122 neumonía no severa. El pronóstico del cuadro se determinó mediante la evaluación de la duración de la fiebre, presentación de complicaciones, hallazgo de consolidaciones neumónicas o infiltrado bilateral en la Rx de tórax, entre otras durante la hospitalización. Se realizaron curvas ROC para determinar la capacidad diagnóstica de la PCR y la PCT.

Resultados: La mediana de PCT al ingreso fue significativamente más alta en los niños con neumonía severa. Un valor de PCT > 0.5ng/ml demostró un riesgo relativo (RR) de presentar neumonía severa de 2.2 (IC95%: 1.31-3.70, p=0.002). Estas asociaciones no fueron significativas para PCR. El mejor punto de corte de PCT para diagnosticar neumonía severa fue de > 0.20ng/ml con una sensibilidad de 58% y una especificidad de 51%. Las medianas de PCR y PCT fueron significativamente más altas en los niños cuya fiebre fue de difícil control y duró más de 48 horas. Una PCR > 35mg/l y una PCT > 0.5ng/ml se asociaron a un RR de fiebre por más de 48 horas de

1.93 (IC95%:1.12-3.32, p=0.01) y de 1.8 (IC95%:1.05-3.16, p=0.03) respectivamente. Los niños con PCT >1 ng/ml tuvieron un RR de presentar complicaciones durante la hospitalización de 4.36 (IC95%:1.06-17.99, p=0.049). Las medianas de PCR y de PCT fueron significativamente más altas en los niños con consolidaciones neumónicas. Una PCR > 35mg/l y una PCT > 0.5ng/ml demostraron un RR de que el paciente tenga consolidaciones de 3.45 (IC95%:1.75-6.8, p=0.000) y de 4.5 (IC95%: 2.29-9.11, p=0.000) respectivamente. Estos riesgos se duplicaron significativamente cuando la PCR fue >60 mg/l y la PCT >2ng/ml. La capacidad diagnóstica de PCR y PCT para consolidados fue moderada (AUC de PCR 0.75, AUC de PCT: 0.71). Una PCR >25 mg/l tuvo una sensibilidad de 70% y una especificidad de 62% con un VPN de 93.3%. y una PCT > 0.45ng/ml demostró 68% de sensibilidad, 70% de especificidad y un VPN de 93.6% para este diagnóstico. Los valores séricos elevados de PCR y PCT se asocian significativamente con NAC de etiología bacteriana típica. Una PCR >35mg/l y una PCT > 0.5 ng/ml demostraron un RR de que el paciente tenga etiología bacteriana de 2.8 (IC95%:1.02-7.85, p=0.038) y de 2.87 (IC95%:1.03-7.99, p=0.046) respectivamente; estos riesgos se duplicaron cuando la PCT fue >1 ng/ml y cuando la PCR fue >60 mg/l. La PCR > 70 mg/l tiene una sensibilidad de 80%, una especificidad de 88%, y un VPN: 99.2% para diagnosticar bacterias típicas, mientras que una PCT > 0.45 tienen una sensibilidad de 100%, una especificidad de 74% y un VPN de 94.8% para el mismo diagnóstico. Una PCR > 35mg/l y una PCT > 0.5ng/ml demostraron un RR de que el paciente tenga un foco infeccioso adicional al neumónico de 1.99 (IC95%:1.07-3.7, p=0.026) y de 3.5 (IC95%: 1.87-6.56, p=0.000) respectivamente.

Conclusiones: La PCT elevada se asocia significativamente con neumonía severa. Los valores elevados de PCT aumentan el riesgo de que el paciente tenga complicaciones durante la hospitalización. La PCR y la PCT elevadas al ingreso, se asocian a mayor riesgo de fiebre de difícil control por más de 48 horas y a la presencia de consolidaciones neumónicas en la Rx de tórax. Valores de PCR y PCT dentro de los rangos inferiores pueden excluir eficazmente la presencia de consolidados. La PCR y la PCT elevadas se asocian a NAC de etiología bacteriana. Bajas concentraciones de PCR o PCT se asocian a menor riesgo de NAC bacteriana típica o bacteremia. Valores elevados de PCR o PCT sugieren coinfección viral-bacteriana o la presencia de un foco infeccioso bacteriano adicional, secundario al foco neumónico.

Abstract

Introduction: Community-acquired pneumonia in children is a very common and potentially life-threatening disease in children in developing countries. Its severity, prognosis and etiology are difficult to determinate clinically, which makes it hard for the clinician to decide if antibiotic therapy or hospitalization are needed.

Objective: The aim of this study was to evaluate the prognosis value of serum procalcitonin and C-reactive protein upon admission on severity, evolution and prognosis of childhood community-acquired pneumonia (CAP).

Methods: This is a retrospective cohort study, in which we included 314 children between the ages of 2 months to 5 years old, that were diagnosed with CAP and hospitalized in a private hospital (Hospital Metropolitano) from January 2017 to May 2018, who had measured serum Procalcitonin and C- reactive protein within the first 24 hours of admission. 240 patients had pathogen detection tests realized (An etiologic agent was identified in 165 cases). Multiple bivariate analyses were made in order to assess associations between CRP and PCT concentrations and severity, prognosis and etiology of CAP; for which we classified the patients in 2 groups: the exposition group with elevated PCR or PCT serum concentrations and the non-exposition group with low concentrations (we used several cut-off points: PCR > 35 y > 60 mg/l y PCT > 0.5, >1, >2ng/ml). The severity determination upon admission was made using the clinical criteria of the CAP guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society, 192 children were diagnosed with severe pneumonia and 122 with non-severe pneumonia. For the prognosis analysis we evaluated during the hospitalization the presence of: fever for more than 48 hours, complications, pneumonic consolidation or bilateral infiltrates detected by chest radiography, amongst others. ROC curves were made in order to evaluate PCR and PCT's diagnostic capabilities.

Results: The median PCT upon admission was significantly higher in the patients with severe pneumonia. A PCT > 0.5ng/ml value showed a relative risk (RR) for severe pneumonia of 2.2 (IC95%: 1.31-3.70, p=0.002). These associations were not significant for CPR. A PCT > 0.20ng/ml was the best cut-off point for diagnosing severe pneumonia (established with the ROC curve) with a sensitivity of 58% and a specificity of 51%. CPR and PCT median concentrations were significantly higher in children whose fever was difficult to control and lasted more than 48 hours. A CPR > 35mg/l and a PCT > 0.5ng/m were significantly associated with fever for more than 48 hours, each showed a RR of 1.93 (IC95%:1.12-3.32, p=0.01) y and of 1.8 (IC95%:1.05-3.16, p=0.03) respectively. The children with PCT >1 ng/ml showed a RR for having complications

during hospitalization of 4.36 (IC95%:1.06-17.99, $p=0.049$). The median CPR and PCT concentrations were significantly higher in children with pneumonic consolidations. A CPR > 35mg/l and a PCT > 0.5ng/ml showed a RR for consolidations of 3.45 (IC95%:1.75-6.8, $p=0.000$) and of 4.5 (IC95%: 2.29-9.11, $p=0.000$) respectively, these risks duplicated when the CPR was >60 mg/l or the PCT was >2ng/ml. CPR and PCT capabilities for the diagnosis of consolidations was acceptable (PCR's AUC: 0.75,PCT's AUC: 0.71), a CPR >25 mg/l featured a 70% sensitivity a 62% specificity, and a 93.3% negative predictive value. A PCT > 0.45 ng/ml featured a 68% sensitivity, 70% specificity and a 93.6% negative predictive value for this diagnosis. Elevated CPR or PCT serum concentrations were significantly associated with typical bacteria. A CPR >35mg/l and a PCT > 0.5 ng/ml showed a RR for the patient having typical bacteria etiology of 2.8 (IC95%:1.02-7.85, $p=0.038$) and of 2.87 (IC95%:1.03-7.99, $p=0.046$) respectively; these risks were doubled when the PCT was >1 ng/ml or the CPR was >60 mg/l. A CPR > 70 mg/l featured an 80% sensitivity, 88% specificity and 99.2% negative predictive value for the diagnosis of typical bacteria whereas a PCT > 0.45 featured a 100% sensitivity, 74% specificity and a 99.2% negative predictive for the same diagnosis. A PCR > 35mg/l and a PCT > 0.5ng/ml showed a RR for the patient having viral-bacterial coinfection or and additional infectious site secondary to the pneumonic one, of 1.99 (IC95%:1.07-3.7, $p=0.026$) and of 3.5 (IC95%: 1.87-6.56, $p=0.000$) respectively.

Conclusions: Elevated PCT concentrations are significantly associated with severe pneumonia upon admission. Elevated PCT values showed higher risks for the patient having complications during hospitalization. Higher values of CPR and PCT were associated with a higher risk of fever lasting for more than 48 hours and detection of pneumonic consolidations on the chest radiography. Lower CPR or PCT concentrations can effectively exclude consolidations. Higher PCR and PCT values are associated with bacterial etiology, and lower concentrations are associated with a reduced risk of typical bacterial detection or bacteremia. Elevated PCR or PCT suggest the presence of mixed viral-bacterial infection or and additional infectious site secondary to the pneumonic infection.

Capítulo 1: Marco referencial

1. Introducción

La neumonía es una de las enfermedades agudas infecciosas más prevalentes en la población pediátrica a nivel mundial, tiene una incidencia de 150 a 156 millones en menores de 5 años, y según la OMS causa la muerte de 15% de niños a nivel mundial siendo reportados 1.22 millones de casos de muertes cada año. Es por eso que en países en vías de desarrollo es considerada la primera causa de muerte en menores de 5 años (World Health Organization, 2011). En el Ecuador en el 2016 fue la segunda causa mortalidad en niños de esta edad (INEC, 2016).

La sociedad americana de enfermedades infecciosas pediátricas define a la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) como la presencia de signos y síntomas de infección aguda del parénquima pulmonar en un niño previamente sano que ha adquirido la infección fuera del hospital. La etiología de la NAC en niños varía según la edad. La etiología viral es la más común desde el segundo mes de vida hasta los cinco años, ya que se evidencia en el 14 al 40% de los casos (Yehia et al., 2016). En menores de 3 meses la etiología más prevalente son *Chlamydia trachomatis*, Citomegalovirus, *Mycoplasma hominis*, y *Ureaplasma urealyticum*. En menores de 5 años el virus sincitial respiratorio el más prevalente.

Otras causas virales en este grupo de edad en orden descendente de probabilidad son: influenza A y B, Metapneumovirus humano, Parainfluenza, Coronavirus, Adenovirus, Enterovirus y Rinovirus. Sin embargo, las infecciones bacterianas por *S. pneumoniae*, *S. aureus*, y *S. pyogenes* adquieren mayor importancia porque se asocian a mayor morbilidad y mortalidad (Cherry, Haarrison, Steinbach, Hotez, & Kaplan, 2014). En mayores de 5 años *S. pneumoniae* es la bacteria típica más común. Otras bacterias prevalentes son *H. influenzae* b, *Moraxella catarrhalis*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, y bacterias atípicas. La importancia de conocer la variada etiología de la neumonía es que no todos los niños se van a beneficiar con antibioticoterapia.

No obstante, clínicamente la distinción entre una infección bacteriana versus viral es difícil ya que en niños la clínica puede ser muy sutil o puede llegar ser muy severa y en general ningún síntoma o signo es patognomónico de neumonía (S. N. Shah, Bachur, Simel, & Neuman, 2017; Yehia et al., 2016). En todos los grupos de edad, fiebre y tos son los síntomas más comunes. Sin embargo, también pueden presentar taquipnea, dificultad para respirar, dolor pleurítico/torácico, dolor abdominal, náusea, cefalea o irritabilidad. En general, las características clínicas dependen de la respuesta del huésped a la infección, que varía según el organismo específico, el tamaño del inóculo y el estado del huésped, tanto de su sistema inmune como de la presencia de

comorbilidades (Niederman, 2008). Por tal razón el diagnóstico de neumonía severa basado en signos y síntomas tiende a no ser muy específico (Scott et al., 2012).

El algoritmo de la OMS para el diagnóstico clínico de neumonía se basa en lo siguiente: Taquipnea o distrés respiratorio en un niño con tos, o dificultad para respirar. La taquipnea se define como una frecuencia respiratoria mayor a 40 RPM en niños de 1 a 5 años, mayor a 50 RPM en menores de 12 meses a 2 meses de edad y más de 60 RPM en menores de 2 meses. El estudio realizado por Palafox et al. cuestionó el uso de los criterios diagnósticos de la OMS ya que encontró que, en niños menores de 5 años tenían una sensibilidad de 74% y especificidad de 67% para neumonía diagnosticada radiográficamente. También se encontró que la frecuencia respiratoria fue menos sensible y menos específica en los primeros 3 días de enfermedad, finalmente se concluyó que a la vez que la frecuencia respiratoria tiene valor en el diagnóstico, el trabajo respiratorio y la saturación son mejores indicadores de la probabilidad de que el paciente tenga neumonía severa (Palafox, Guiscafré, Reyes, Munoz, & Martínez, 2000), lo que coincide con un metaanálisis realizado en 2017 que determinó que la hipoxia moderada (saturación menor a 90%) y aumento del trabajo respiratorio (aleteo nasal, retracciones) son mucho más importantes en el diagnóstico de neumonía severa, que la taquipnea y los hallazgos en la auscultación (S. N. Shah et al., 2017).

La neumonía diagnosticada con radiografía de tórax se define como la presencia de consolidación, opacidades o infiltrados en la misma. La OMS define radiográficamente a la neumonía como: la presencia de consolidados (opacidad densa que ocupa una porción de o todo el lóbulo pulmonar, que puede o no contener broncograma aéreo), o efusión pleural que se encuentre en el espacio pleural lateral y no solo en las fisuras oblicuas (World Health Organization, 2012). En un estudio en el que se tomaron 1848 placas de tórax de niños diagnosticados con neumonía no severa con los criterios clínicos de la OMS, mostró que 14% de estos tuvieron criterios radiológicos para diagnóstico de neumonía, 82% fueron considerados normales y 4% fueron clasificados como bronquiolitis. De los que tuvieron evidencia radiológica de neumonía 96% tuvo fiebre, 99% tos y 89% tuvieron dificultad respiratoria (Hazir et al., 2006). De este estudio se determina que existe poca correlación entre signos clínicos y la radiografía, y se ha concluido lo mismo en estudios similares por lo que la mayoría de las guías de manejo de neumonía en niños no recomiendan la realización de Rx de tórax como rutina en pacientes con signos y síntomas de neumonía que requieren hospitalización, una Rx de seguimiento no es necesaria en los niños con adecuada recuperación, pero debe ser considerada en aquellos con neumonía severa, o persistencia de síntomas.

Un diagnóstico microbiológico es a menudo muy difícil debido a inaccesibilidad a los lugares infectados como el tejido pulmonar o secreciones bronco alveolares, es por eso que no existe Gold estándar para el diagnóstico de NAC en niños (Clark, 2015). Los cultivos de sangre o pleurales son muy específicos, pero solo son positivos para NAC en alrededor del 4-10% de casos (Coon, Maloney, & Shen, 2015).

La evaluación de la severidad de neumonía es necesaria para determinar el requerimiento de estudios diagnósticos y para decidir el manejo adecuado. La OMS define la neumonía severa como tos o dificultad para respirar, más una de las siguientes: retracciones subcostales, aleteo nasal o respiración ruidosa y define la neumonía muy severa como tos o dificultad para respirar más alguno de los siguientes: cianosis, distrés respiratorio severo, inhabilidad para alimentarse/intolerancia a la vía oral o letargia/pérdida del conocimiento/convulsiones (World Health Organization, Department of Maternal, & World Health Organization, 2014). Sin embargo, existen estudios que cuestionan el uso de los parámetros establecidos por la OMS por que podrían llevar a una sobrestimación o subestimación de neumonía severa si se basa únicamente en estos parámetros clínicos, y se ha comprobado que otros parámetros resultan más útiles y específicos, como por ejemplo la medición de la oxigenación por oximetría de pulso, porque la hipoxemia está bien establecida como un factor de riesgo de mal pronóstico en niños con enfermedades respiratorias. En países en desarrollo una saturación menor a 90% en la visita inicial en los pacientes con neumonía no severa, se ha documentado como factor predictor de falla en el tratamiento ambulatorio con amoxicilina (Fu et al., 2006; Mccollum et al., 2015).

Por estas razones en las últimas décadas, se han propuesto nuevos criterios para determinar la severidad de neumonía en niños y evaluar si requieren ser hospitalizados o ingreso a cuidados intensivos, estos scores no han sido adecuadamente validados ni utilizados de manera consistente (Bradley et al., 2011). Los criterios más utilizados y recomendados a nivel mundial para el manejo clínico e investigación científica en niños (Flood, Badik, & Aronoff, 2008) son los criterios de la guía de NAC de la sociedad de enfermedades infecciones pediátricas, modificados de la guía de la sociedad torácica británica para el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en niños, que son los siguientes:

Criterios mayores:

- Necesidad de ventilación mecánica invasiva
- Shock refractario a fluidos
- Necesidad temprana de ventilación no invasiva a presión positiva
- Hipoxemia que requiere una mayor fracción inspirada de oxígeno con mayor flujo y

concentración en área de cuidados generales

Criterios menores:

- Temperatura mayor de 38.5°C
- Aumento del trabajo respiratorio (Distrés respiratorio moderado a severo determinado por:
 - Taquipnea según grupo de edad
 - Retracciones (en menores de 12 meses)
 - Dificultad para respirar en mayor de 12 meses
 - Aleteo nasal
 - Apnea
 - Ronquido
- Alteración del estado mental
- Infiltrados que involucren varios lóbulos pulmonares
- Hipoxemia (Saturación de oxígeno menor de 90%)
- Taquicardia
- Llenado capilar de más de 2 segundos.
- Comorbilidades (por ejemplo: hemoglobinopatías, inmunodeficiencia)

El médico debe considerar neumonía severa, y hospitalización con monitorización continua o ingreso a terapia intensiva para el niño que tiene más de un criterio mayor o más de dos criterios menores.

No obstante, debido a que la valoración de la severidad basada en parámetros clínicos puede sobre estimar o subestimar el cuadro, en los últimos años se ha estudiado el uso de biomarcadores séricos para reflejar la gravedad y evolución de la neumonía en niños.

Los biomarcadores, idealmente, son fáciles de medir, objetivos y dinámicos. Estos, junto a los criterios clínicos, capturan y reflejan los diferentes aspectos del huésped durante la enfermedad y su respuesta al tratamiento. Se han estudiado numerosos biomarcadores como citoquinas, reactantes de fase aguda e inmunoglobulinas. De todos, los 2 biomarcadores que se han encontrado más prometedores son la PCT y la PCR (Almirall et al., 2004; M Christ-Crain & Müller, 2007), estos han demostrado tener alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de neumonía bacteriana en múltiples estudios (Prat et al., 2003). Otros marcadores como velocidad de eritrosedimentación e interleucina 6 (IL-6) sérica no son útiles para discriminar etiología o determinar severidad. La IL-6 tiene baja especificidad, corta vida media, y mayores costos

analíticos. Un biomarcador ideal debería proporcionar un diagnóstico temprano, tener valor pronóstico y facilitar la toma de decisiones terapéuticas (Krüger & Welte, 2012).

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína del plasma de fase aguda sintetizada por hepatocitos y adipocitos en respuesta a citoquinas inflamatorias. Sus niveles en plasma son generalmente muy bajos en personas sanas, pero se elevan rápidamente en caso de inflamación aguda. Se ha comprobado que la síntesis de PCR empieza relativamente rápido después del estímulo inflamatorio y sus concentraciones séricas elevadas son medibles en aproximadamente 6 horas, alcanza una máxima concentración en 48 horas. Su concentración sérica es directamente proporcional al estímulo patológico, por lo que sirve para estimar la respuesta al tratamiento con aumento o disminución de su valor (Vigushin, Pepys, & Hawkins, 1993). La PCR se asocia con infecciones bacterianas y con causas no infecciosas de inflamación (Higdon et al., 2017). Varios estudios han encontrado valores más altos de PCR en neumonía, lo que demuestra su utilidad para distinguir neumonía bacteriana de otras infecciones de tracto respiratorio menos severas, la PCR orienta hacia un proceso infeccioso bacteriano cuando su valor sérico es >40 mg/L, con un 70% de sensibilidad y un 90% de especificidad. Un meta análisis que incluyó 1230 niños con NAC, un valor de proteína C reactiva $>$ de 35-60 mg/L fue prevalente en todas las NAC de origen bacteriano (Flood et al., 2008). Sin embargo, otros estudios no han encontrado asociación significativa con neumonía bacteriana, o sensibilidad demasiado baja para ser usada en la práctica clínica. Niveles elevados de PCR se asocian con etiología infecciosa invasiva, pero no necesariamente con etiología bacteriana. En la práctica clínica la PCR ha sido usada ampliamente como un biomarcador no específico de inflamación e infección, debido a su alta sensibilidad y su bajo costo.

La Procalcitonina (PCT) es un péptido precursor de la calcitonina, se le conoce como una hormona porque se produce en la forma típica de hormona por las células C de la tiroides o las células K del pulmón, pero también es producida como citoquina por macrófagos, monocitos y células de parénquima hepático o renal, en respuesta principalmente a toxinas bacterianas (M Christ-Crain & Müller, 2007). Los niveles séricos de PCT son detectables a las 2 horas después de la invasión por el patógeno bacteriano, una elevación mucho más rápida que los niveles de proteína C reactiva o la velocidad de eritrosedimentación (Krüger & Welte, 2012). La PCT ha sido usada como un marcador no específico para distinguir entre infecciones virales y bacterianas y principalmente para guiar la antibioticoterapia en pacientes con infecciones de vías aéreas bajas (Don et al., 2007).

El punto de corte que ha demostrado mayor sensibilidad para determinar si se trataba de un proceso

bacteriano o no, es de $> 0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ (Briel et al., 2008). Adicionalmente, existen muchos estudios en los que los niveles de PCT se correlacionan significativamente con la severidad de neumonía, se reducen durante el proceso de recuperación, y un aumento en sus niveles indica tendencia a la mortalidad (Viasus, Simonetti, Garcia-Vidal, & Carratalà, 2013). Los niveles de PCT no se alteran si el paciente está en terapia con glucocorticoides o con AINES, y no aumentan o aumentan muy poco en pacientes con infecciones por virus respiratorios (Gilbert, 2011). Se ha reportado que la medición de niveles de PCT para su uso como factor predictor de severidad de la enfermedad y mortalidad, tiene más valor que su uso como predictor de neumonía bacteriana (Berg & Lindhardt, 2012).

2. Marco teórico

Para demostrar como los biomarcadores Proteína C reactiva y Procalcitonina podrían ser útiles en la determinación de la gravedad y pronóstico de NAC y porque es importante su estudio en niños, se deben revisar los puntos importantes dentro de la epidemiología, fisiopatología, clínica, y diagnóstico de neumonía pediátrica, la biología de los biomarcadores mencionados y el mecanismo mediante el cual se asocian con severidad y etiología de esta infección.

2.1 Neumonía adquirida en la comunidad.

La neumonía se define como un proceso agudo de origen infeccioso que provoca la inflamación del parénquima pulmonar (Cherry et al., 2014). A su vez, la neumonía adquirida en la comunidad es definida por la sociedad de enfermedades infecciosas pediátricas como la presencia aguda de signos y síntomas de neumonía en un niño previamente sano, causada por una infección adquirida fuera del hospital (Principi & Esposito, 2011). En la Guía Ecuatoriana de NAC, se especifica que para que sea “adquirida en la comunidad”, el paciente no debe haber sido hospitalizado en los últimos 7 días y la evolución del cuadro no mayor a 15 días (Ministerio de Salud Pública, 2017).

2.1.1 Epidemiología.

Incidencia.

La OMS estima que hay alrededor de 156 millones de casos de neumonía cada año en niños menores de 5 años, siendo al menos 20 millones de casos lo suficientemente severos como para requerir hospitalización. En países en desarrollo, se estima que la incidencia anual de neumonía es de 33 por cada 10 000 niños menores de 5 años y cercana a 0.29 episodios por niño al año, esto equivale a 151.8 millones de casos nuevos cada año (Rudan, Boschi-Pinto, Biloglav, Mulholland, & Campbell, 2008).

En Latino América la incidencia de neumonía en niños menores de 5 años es de 919 casos por cada 100 000 niños al año, y alrededor de un cuarto de estos pacientes requieren hospitalización con una estadía media de 11 días (Gentile et al., 2011).

Según el reporte del INEC del 2013 en el Ecuador la neumonía fue la primera causa de morbilidad en niños menores de un año con una tasa de 229,18 por cada 10 000 menores de un año, lo que representa el 10.03% del total de egresos de menores de 1 año (INEC, 2014).

Mortalidad.

En niños, la neumonía es la causa infecciosa más frecuente de muerte a nivel mundial. En el 2016, se reportaron 880 000 muertes en niños menores de 5 años, lo que representó el 16% de todas las

mueres en niños de este grupo de edad, siendo la mayoría menores de 2 años (World Health Organization, 2016).

Desde el 2000 al 2015 el índice de mortalidad por neumonía disminuyó un 51%, sin embargo, esta disminución es la menor comparada con la de otras enfermedades como por ejemplo la mortalidad por malaria en niños menores de 5 años que disminuyó 86% en el mismo período de tiempo (UNICEF, 2016).

En el Ecuador en el 2016 la neumonía fue la segunda causa de muerte en niños menores de 5 años con el 5.8%, antecedida por la dificultad respiratoria del recién nacido que representó el 12,59% de todas las muertes (INEC, 2016). En la Semana Epidemiológica N° 40 del 2018 se confirmaron 17.422 casos de neumonía en menores de 1 año y 31.539 en menores de 5 años (MSP, 2018).

Factores de riesgo.

La neumonía es causada por una combinación de exposición a factores relacionados con el huésped, el ambiente y el inóculo. La OMS clasifica a los factores de riesgo para desarrollo de NAC en factores definitivos (con evidencia consistente para definirlo como factor de riesgo), factores probables (evidencia consistente a favor de su rol como factor de riesgo, pero con algunos estudios opuestos) y en factores posibles (evidencia esporádica e inconsistente) (Rudan et al., 2008), los mismos que se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Factores de riesgo relacionados con el huésped y el ambiente que afectan la incidencia de neumonía pediátrica en países en desarrollo

Factores de riesgo definitivos
Malnutrición
Peso bajo al nacer (≤ 2500 g)
Lactancia no exclusiva (Durante los primeros 4 meses de vida)
No inmunización contra sarampión (En los primeros 12 meses de vida)
Contaminación de aire en ambientes cerrados
Hacinamiento
Factores de riesgo probables
Padres fumadores
Deficiencia de Zinc
Poca experiencia materna en cuidados de los niños
Enfermedades concomitantes (Cardiopatías congénitas, displasia broncopulmonar, fibrosis quística, asma, Enfermedades neuromusculares, diarrea, inmunodeficiencias)
Factores de riesgo posibles
Educación materna
Asistencia a guarderías
Humedad en el ambiente
Aire frío
Deficiencia de vitamina A
Contaminación de aire en lugares abiertos

Tomado de: Epidemiology and etiology of childhood pneumonia de Rudan, I., Boschi-Pinto, C., Biloglav, Z., Mulholland, K., & Campbell, H., 2008. *Bulletin of the World Health Organization*, 86(5). <https://doi.org/10.2471/BLT.07.048769>

Efecto de las vacunas.

Las dos causas de neumonía pediátrica que son prevenibles con vacunas son *Haemophilus Influenzae* Tipo B y Neumococo. En los estudios en los que se ha buscado determinar la incidencia de neumonía que es prevenida por la vacuna, se determinó para la vacuna de Hib, que en los países en desarrollo 15 al 30% de los casos de neumonía determinada radiológicamente son todavía por Hib (Rudan et al., 2008).

La inmunización universal con la vacuna conjugada neumocócica heptavalente (PCV7) ha disminuido efectivamente la incidencia de neumonía que requiere hospitalización y otras infecciones invasivas de *S. Pneumoniae* en niños menores de 2 años. En un meta análisis de seis estudios randomizados, la eficacia de la vacuna del PCV para prevenir neumonía definida radiográficamente en menores de 2 años fue de 27% y para la prevención clínica de neumonía fue de 6% (Lucero et al., 2009). En Estados Unidos después de la introducción de la PCV 13 en 2010 las hospitalizaciones por neumonía neumocócica y neumonía complicada disminuyó significativamente (De 53.6 a 23.3 por cada 100.000 ingresos). Sin embargo, los serotipos 3 y 19A

causaron aproximadamente la mitad de los casos de neumonía entre 2011 y 2014 (Olarde et al., 2017).

En el 2010 en el Ministerio de Salud pública del Ecuador implementó en el calendario nacional de inmunizaciones la vacuna conjugada neumocócica heptavalente (PCV7) en grupos de riesgo. En el 2011 se modificó el calendario con el uso de la vacuna neumocócica decavalente (PCV10), que se mantiene hasta la actualidad. Esta vacuna se compone de polisacáridos capsulares purificados de 10 serotipos: 1,4,5,6B,7F,9V,14,18C,19F y 23F.

La vacunación contra neumococo también protege contra neumonía viral. Esto se mostró en un estudio doble ciego randomizado, en el cual la inmunización se asoció a una reducción de 31% en la incidencia de neumonía causada por siete virus respiratorios diferentes en niños hospitalizados, esto se explica por la frecuente coinfección de los mismos con neumococo (Madhi, Klugman, & Vaccine Trialist Group, 2004).

2.1.2 Etiología.

Los estudios que buscan determinar la etiología exacta de la NAC son complicados debido al bajo porcentaje de identificación de microorganismos en hemocultivos, la dificultad para obtener especímenes de esputo adecuados, y por la poca frecuencia con la que se usan métodos invasivos como aspiración pulmonar o lavado bronco alveolar en niños. Lo que explica que la etiología de la NAC se logra documentar solamente en 27% a 67% de los pacientes (Cilloniz, Martin-Loeches, Garcia-Vidal, San Jose, & Torres, 2016; Klig, 2006). Esto sumado al aumento de estudios que usan diferentes técnicas de identificación de patógenos que se han desarrollado en los últimos 10 años, como: detección de antígenos o de anticuerpos, detección de ácidos nucleicos, o detección viral en aspirados, cada prueba con diferente sensibilidad, especificidad, y diferentes valores predictivos positivos y negativos, lo que hace que la extrapolación de datos etiológicos de distintos estudios sea compleja (Bradley et al., 2011).

Existen dos grandes estudios que están siendo realizados para documentar mejor la etiología de neumonía en niños, el primero conducido por la CDC, llamado estudio EPIC (Etiology of pneumonia in the community), es un estudio multicéntrico en el que participan niños menores de 18 años que son hospitalizados con neumonía y son evaluados usando métodos diagnósticos microbiológicos convencionales, serológicos y moleculares para detectar patógenos virales y bacterianos. Los datos preliminares del mismo indican que los patógenos virales son los más comunes en niños hospitalizados con NAC, siendo identificados en aproximadamente 75% de los casos. De los virus, el más comúnmente detectado es el Rinovirus, identificado en 37% de los niños como patógeno único o copatógeno; el siguiente es el Virus sincitial respiratorio (VSR) en

el 25% de los niños, usualmente como patógeno único. Otros virus importantes son: adenovirus en el 15% de casos hospitalizados, el metapneumovirus humano (MPVh) y parainfluenza en el 10% y los coronavirus y virus de la influenza detectados en aproximadamente 5% de los niños (Jain, Ampofo, Arnold, & Finelli, 2011). Las infecciones bacterianas son menos comunes, identificadas en el 12% de los pacientes hospitalizados. Cuando se encuentran patógenos bacterianos en cultivos o en pruebas usando PCR en sangre o fluido pleural, los más importantes son *S. pneumoniae* y Estreptococo del grupo A. El *H. Influenzae* tipo b se identifica raramente debido a que la mayoría de los niños están vacunados. Adicionalmente, los patógenos virales como rinovirus, VSR, adenovirus, MPVh, coronavirus e influenza A y B, son comúnmente identificados en combinación con bacterias en niños hospitalizados con NAC (Jain et al., 2011). Los estudios enfocados en encontrar etiología reportan infección mixta viral-bacteriana entre el 23 al 33% de los casos (Cevey-Macherel et al., 2009; Thomson & Harris, 2016).

Virus asociados con NAC.

El VSR es generalmente el agente encontrado más frecuentemente en las neumonías pediátricas, identificado en 15 al 40% de los casos de neumonía particularmente en las que están asociados con bronquiolitis en países en desarrollo, seguido de Influenza A y B, parainfluenza, MPVh, y adenovirus (Rudan et al., 2008).

El VSR se encuentra en todas las regiones climáticas y geográficas, los picos ocurren en las temporadas frías en los climas temperados y en las épocas lluviosas en los tropicales. La infección primaria con este virus aumenta el riesgo de neumonía bacteriana secundaria y es un hallazgo frecuente en los países en desarrollo (Aproximadamente 20-30% de episodios). El riesgo de neumonía por este virus es mayor en niños menores de 2 años, no obstante, causa un cuadro más severo en niños de 3 semanas a 3 meses (Weber, Mulholland, & Greenwood, 1998). Un estudio de análisis postmortem de tejido pulmonar de 98 niños mexicanos menores de 2 años que murieron por esta causa, encontró mediante análisis molecular que el 30% tuvo VSR como agente etiológico, en 62% de los casos el mismo fue patógeno único y 25% tenían un copatógeno bacteriano (The WHO Young Infants Study Group, 1999).

El MPVh, se evidencia en serología en aproximadamente 5 al 10% de niños de hasta 5 años. Los síntomas clínicos en niños infectados son similares a los causados por el VSR e influenza, y puede resultar en neumonía severa (Nascimento-Carvalho, Cardoso, Ruuskanen, & Lappalainen, 2011). Un estudio en Utah del 2006 al 2011 encontró que la incidencia de hospitalización por este virus

es mayor en niños menores de 1 año y 14% de los casos requieren ingreso a UCI (Davis et al., 2016).

Los virus parainfluenza tipos 1,2 y 3 también son comúnmente identificados como patógenos en infecciones del tracto respiratorio inferior en niños. El tipo 3 es el agente más frecuentemente encontrado y se ha reportado como un patógeno con mortalidad significativa en pacientes pediátricos con cáncer cuando tienen neumonía (Maeng et al., 2012).

Los virus de Influenza A y B no son tan prevalentes como los VSR y parainfluenza, pero durante períodos de epidemia o pandemias, se convierten en los patógenos aislados más frecuentemente. La infección con influenza predispone a sobreinfección bacteriana por *S. pneumoniae* y *S. aureus* y empiema (Fawkner-Corbett et al., 2012).

Los Adenovirus son comúnmente detectados en niños con NAC, particularmente en los que son hospitalizados, en neumonía no bacteriana es menor a los antes mencionados. De los 51 Adenovirus conocidos los tipos 1,2,3,4,5,7,14,21 y 35 son los asociados más claramente con neumonía, la infección puede ser asintomática y complicada por activación endógena causada por otras enfermedades, y puede llegar a tener resultados fatales (Jain et al., 2011; J.-H. Lee et al., 2010).

La evidencia que describe el rol de los Rinovirus en neumonía ha aumentado en los últimos años. A pesar de que la mayoría de las infecciones causadas por estos virus son en el tracto respiratorio superior, tienen algún grado de actuación en el tracto respiratorio inferior especialmente niños con bronquiolitis y exacerbaciones de asma. El Rinovirus C ha sido implicado en neumonía severa en niños y neonatos (Bochkov & Gern, 2012).

Virus respiratorios emergentes como el coronavirus y bocavirus han sido reportados en distintos países en aproximadamente 4.5% hasta 19% en niños menores de 5 años. La mayoría de los casos se asocian a coinfección con otros virus (Lüsebrink, Wittleben, Schildgen, & Schildgen, 2009).

Bacterias asociadas con NAC.

En estudios microbiológicos prospectivos la principal causa bacteriana típica de neumonía es el neumococo, siendo identificado en 30 al 50% de los casos después del periodo neonatal tanto en poblaciones inmunizadas como no inmunizadas (Rudan et al., 2008). En las poblaciones inmunizadas el serotipo más prevalente cambió después de la introducción de la vacuna conjugada del neumococo, los serotipos 1,5,6A, 6B,14, 19F, 23F son los que presentan mayor relación con

la enfermedad en niños menores de 5 años en el mundo. A nivel mundial el serotipo 1 es el más frecuentemente asociado con neumonía complicada. Infecciones mixtas de neumococo con virus respiratorios son encontradas en el 62% de casos (Cevey-Macherel et al., 2009). En Latinoamérica el proyecto SIREVA (Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Bacterianos Responsables de Neumonías) de la OPS reportó que los tipos más frecuentemente aislados fueron: 14,6B, 1,5,18C,19F,19A,23F,7F,6^a, el serotipo 14 en mayor proporción en los menores de 6 años (Gabastou et al., 2008).

El segundo organismo aislado más frecuentemente es *H. influenzae* tipo b, se encuentra en 10 al 30% de los casos, seguido de *S. aureus* y *K. pneumoniae*. Hib causa NAC en una proporción baja en niños desde que se implementó la vacunación. Algunos países en desarrollo han reportado NAC por cepas de *H. influenzae* no tipificables, los cuales son difíciles de diagnosticar, reportados únicamente en los estudios en los que se ha realizado diagnóstico por punción y aspirado pulmonar.

S. Pneumoniae, *H. influenzae* y *S. Aureus* son los principales patógenos causantes de ingreso hospitalario y de muerte por neumonía bacteriana en niños en países en vías de desarrollo. La infección por Estreptococo del grupo A es importante en términos de severidad ya que cuando está presente, es más probable que el niño requiera ingreso a UCI (Lucero et al., 2009).

Organismos atípicos.

Mycoplasma pneumoniae y *Chlamydia pneumoniae* son comunes en niños mayores de 5 años. *M. Pneumoniae* se ha detectado en aproximadamente 27% de niños hospitalizados, su incidencia aumenta a partir de los 5 años. *Chlamydia Pneumoniae* es responsable de 5 al 14% de los casos, su incidencia aumenta a partir de los 10 años (Defilippi et al., 2008). Esta incidencia había sido subestimada, hasta los últimos años en los que se han realizado investigaciones con nuevos métodos de detección. *Chlamydothila trachomatis* es causa frecuente de NAC afebril en lactantes menores de 4 meses de edad (Rudan et al., 2008).

Variación de etiología de acuerdo con la edad.

Es necesario tomar en cuenta que en pediatría el sistema inmune en desarrollo, su capacidad de respuesta ante una infección y la exposición varían según cada etapa del desarrollo, lo que resulta en incidencia de NAC de etiología diferente para cada grupo de edad (tabla 2).

Tabla 2. Etiología de NAC según grupo etario

Recién nacidos	3 semanas a 3 meses	4 meses a 4 años	Mayores de 5 años
Bacterias			
- Streptococcus Betahemolítico del Grupo B	- S. pneumoniae - C.trachomatis Bordetella pertussis S. aureus	- S. pneumoniae - H. influenzae no tipificable - H. influenzae tipo b - M. pneumoniae	- M. pneumoniae - S. pneumoniae - C. pneumoniae
- Escherichia coli	- L. monocytogenes		
- Listeria monocytogenes	Bacterias		
- S. aureus			
Virus			
- VSR	- VSR	- VSR	- Influenza A y B
- Citomegalovirus	- Parainfluenza	- Parainfluenza, Influenza A y B, Adenovirus, Rinovirus, Metapneumovirus (< 2años)	

Tomado de: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) sobre Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) de Carla, D., Pérez, O., Rica, C., Arturo, A., Brasil, N. C., & Costa, C., 2011. Publicado en sitio web de SLIPE, 49(3), 155–209.

2.1.3 Fisiopatología

La neumonía ocurre por un desequilibrio en las defensas del huésped, por invasión de un organismo muy virulento y/o por invasión por un inóculo demasiado grande (Long, Prober, & Fischer, 2018).

En el escenario típico, la neumonía se produce por una falla en los sistemas de defensa que permite la invasión del sistema respiratorio por bacterias, virus u otros patógenos lo que activa la respuesta inmune y produce inflamación (Cherry et al., 2014; Long et al., 2018). La vía aérea del tracto respiratorio inferior se llena con células de defensa, fluidos, y desechos celulares. Lo que reduce la distensibilidad pulmonar, aumenta la resistencia al paso de aire, obstruye las vías aéreas de menor calibre y puede resultar en el colapso de los espacios aéreos distales, atrapamiento aéreo y alteración de la ventilación-perfusión (Long et al., 2018).

Tanto la adquisición como la respuesta del huésped varían significativamente según el tipo de patógeno (Ruuskanen, Lahti, Jennings, & Murdoch, 2011; Waites & Talkington, 2004) por lo que se revisará la fisiopatología dependiendo de si la neumonía es de etiología bacteriana, viral o atípica.

Neumonía bacteriana.

Adquisición:

La mayoría de las neumonías bacterianas son resultado de colonización de la nasofaringe, seguidas de aspiración o inhalación de microorganismos o bacteremia (Cherry et al., 2014).

Los factores más importantes en la patogénesis de la neumonía bacteriana es la virulencia del patógeno, la ausencia de inmunidad humoral específica y la presencia de una infección respiratoria viral preexistente (Calbo & Garau, 2010).

Defensas del tracto respiratorio:

El pulmón está protegido de las infecciones bacterianas por una variedad de mecanismos, que incluyen:

- Barreras mecánicas y anatómicas
 - Las partículas mayores a 10 micrones de tamaño son eficientemente filtradas por los vellos de los orificios nasales o son atrapadas en las superficies mucosas del tracto respiratorio superior (Long et al., 2018).
 - El epitelio de la mucosa nasal contiene cilios y células productoras de moco. Los cilios cuyos movimientos son sincronizados, remueven los organismos atrapados en el moco hacia el exterior para que sean expulsados o tragados (Long et al., 2018).
 - En la orofaringe, la saliva, el desprendimiento constante de las células epiteliales, la producción de factores de defensa como la inmunoglobulina A (IgA), y la interferencia de la colonización por la flora residente sirven como factores importantes en la defensa del huésped (Long et al., 2018).
 - Un reflejo epiglótico intacto ayuda a prevenir la aspiración de las secreciones infectadas, y el reflejo de la tos ayuda a expulsar materiales que puedan ser aspirados (Long et al., 2018).
 - Los ángulos agudos que conforman las ramificaciones de la vía aérea hacen que las partículas de 5 a 10 micrones se impacten en las paredes, se atrapen en el moco endo bronquial y posteriormente sean removidas hacia afuera de la vía aérea por el sistema ciliar hasta que llegan a la garganta en donde usualmente son expulsadas o tragadas (Long et al., 2018).
- Inmunidad Humoral
 - La IgA es la de mayor producción en la vía aérea superior y representa el 10% de la concentración de proteínas de la secreción nasal, posee importante actividad antibacteriana y antiviral.

- IgG e IgM ingresan a la vía aérea y a los espacios alveolares predominantemente por trasudación desde la sangre y actúan para opsonizar la bacteria, activan el complemento, y neutralizan toxinas. Las inmunoglobulinas, el surfactante, fibronectina y el complemento actúan como opsoninas para eliminar microorganismos de 0.5 a 1 micrones de tamaño que lleguen a las vías aéreas terminales y a los alveolos. Los ácidos grasos libres, lisozimas y proteínas ligadoras de hierro también presentan actividad microbicida (Long et al., 2018).
- Células fagocíticas

La neumonía bacteriana se caracteriza por predominancia de neutrófilos en la vía aérea (Browne & Gorelick, 2010).

Hay 2 poblaciones de células fagocíticas en el pulmón: Las polimorfonucleares (PMN) de la sangre y los macrófagos. Hay varias poblaciones de macrófagos (Calbo & Garau, 2010):

 - Los macrófagos alveolares: localizados en el fluido alveolar son los primeros fagocitos que encuentran las partículas infecciosas, si se satura la capacidad de eliminación de patógenos por estos macrófagos, se convierten en mediadores de inflamación y producir citoquinas que reclutan neutrófilos.
 - Los macrófagos intersticiales se localizan en el tejido conectivo del pulmón y sirven como células fagocíticas y como células presentadoras de antígeno.
 - Los macrófagos intravasculares que se localizan en las células endoteliales y fagocíticas que remueven las partículas extrañas entrando a los pulmones por el torrente sanguíneo.
- Inmunidad mediada por células

Tienen un papel más importante contra virus y microorganismos intracelulares que sobreviven en los macrófagos pulmonares. La función de los linfocitos es producir anticuerpos, actividad citotóxica y la producción de citoquinas.

La infección pulmonar solo ocurre cuando una o más de estas barreras se alteran, inhiben o saturan (Long et al., 2018). Los componentes de las paredes bacterianas, incluyendo peptidoglicanos, ácido lipoteicoico y lipopolisacáridos, causan lesión pulmonar directa, ya que alteran la integridad del epitelio y la matriz extracelular que inhibe la migración microbiana y a su vez causan lesión pulmonar indirecta mediada por las moléculas secretadas como endotoxina, leucocidina, y toxina del síndrome de shock tóxico-1, que alteran el tono vasomotor y la integridad tisular, cambian las características de la perfusión y generalmente interfieren con el intercambio gaseoso de los tejidos (Gill, Wight, & Frevert, 2010).

Los componentes bacterianos estimulan una profunda respuesta inmune innata, iniciada en parte por la activación de receptores que reconocen patrones infecciosos como los receptores Tipo Toll, seguido de una cascada inflamatoria intensa mediada por citoquinas y quimioquinas que resulta en una regulación positiva que aumenta las moléculas de adhesión de superficie y muchas otras vías intracelulares (Calbo & Garau, 2010).

Las infecciones bacterianas, empiezan con inflamación aguda e hiperemia de la mucosa del tracto respiratorio inferior, exudación de fluido proteáico que llena los alveolos, depósitos de fibrina e infiltración de alveolos por polimorfonucleares, con un influjo de glóbulos rojos (Hepaticización roja). Seguido de mayor depósito de fibrina, actividad predominante de macrófagos y degradación de las células inflamatorias (hepaticización gris) (Cherry et al., 2014).

Los agentes invasores y la respuesta inmune tienden a aumentar el tono del músculo liso y la resistencia de la vía aérea, la resistencia incrementa aún más por la abundante secreción de moco con desechos inflamatorios y celulares, lo que obstruye significativamente la entrada de aire, causando: atrapamiento aéreo, atelectasia y espacio muerto ventilatorio que junto a la lesión tisular, hacen que la membrana respiratoria alveolar se vea afectada y disminuya la ventilación/perfusión y la perfusión alveolar, consecuentemente, el parénquima pulmonar no logra satisfacer los requerimientos basales de oxígeno corporales, los cuales también se encuentran aumentados por la activación de la respuesta inmune sistémica y por la mayor función miocárdica para sobrellevar el aumento en la resistencia vascular pulmonar, por lo que a pesar de mecanismos compensadores como vasodilatación y vasoconstricción regional, el paciente con neumonía presenta hipoxia rápidamente, y la disminución en la entrega de oxígeno y remoción de dióxido de carbono a los órganos primarios hace que se exacerbe mucho más el cuadro (Calbo & Garau, 2010).

La resolución ocurre subsecuentemente a la absorción de exudados, la ingestión y remoción de los desechos intraalveolares por los macrófagos alveolares y el retorno a la morfología y fisiología normal. En contraste, cuando la neumonía es causada por organismos capaces de iniciar inflamación del pulmón más profunda (como *S.aureus*, bacilos gran negativos o *pseudomonas*) la resolución es más compleja y causan frecuentemente destrucción de tejido y formación de abscesos (Calbo & Garau, 2010).

En general la fisiopatología de la neumonía bacteriana varía dependiendo del patógeno, la infección por *M. pneumoniae*, es similar a la de la neumonía vírica, cuando logra unirse al epitelio, inhibe primero la acción ciliar para facilitar la infección, provoca destrucción celular y se produce

diseminación de la infección a lo largo de todo el árbol bronquial. En este patógeno la respuesta inflamatoria principal proviene de la submucosa y cuando progresa la infección, la descamación de residuos celulares e inflamatorios y el moco obstruyen la vía aérea (Zander & Farver, 2018).

S. pneumoniae provoca edema local que permite la proliferación de microorganismos e invasión hacia zonas adyacentes del pulmón lo que causa la afectación lobular focal típica. Los estreptococos del grupo A, causan neumonía intersticial con necrosis de la mucosa traqueobronquial, formación de exudado en grandes cantidades, edema y hemorragia local que se extiende hacia los tabiques interalveolares, afecta los vasos linfáticos y tiene mayor probabilidad de afectar la pleura. *S. Aureus* provoca bronconeumonía confluyente, unilateral que presenta áreas de necrosis hemorrágica y cavitación irregular del parénquima pulmonar, lo que causa neumatocele o empiema (Zander & Farver, 2018).

Estudios recientes en animales han proporcionado evidencia de que el desarrollo de una infección bacteriana siempre esta precedida por una infección viral. El virus respiratorio puede provocar destrucción del epitelio respiratorio y a su vez causar una regulación positiva de moléculas receptoras de antígenos de superficie bacteriano. La neumonía estafilocócica puede ocurrir durante o posterior a la infección causada por influenza (McCullers & Bartmess, 2003).

Etapas de neumonía bacteriana.

Se han descrito cuatro etapas de neumonía lobar, en la primera etapa que ocurre en las 24 primeras horas de infección el pulmón se caracteriza microscópicamente por congestión vascular y edema alveolar, en la cual están presentes tanto bacterias como neutrófilos (Zander & Farver, 2018). La etapa de hepatización roja llamada así por su similitud con la consistencia del hígado se da en el día 2-3, se caracteriza por la presencia de eritrocitos, neutrófilos, células epiteliales descamadas y fibrina entre los alveolos (Zander & Farver, 2018). En la etapa de hepatización gris que se da en el tercer día, el pulmón es de color gris-café a amarillo por el exudado fibrino purulento, la desintegración de los glóbulos rojos y la liberación de hemosiderina (Zander & Farver, 2018). La etapa final o de resolución se caracteriza por la reabsorción y restauración de la arquitectura pulmonar. La inflamación por fibrina puede llevar a la resolución o a la formación de adhesiones pleurales (Zander & Farver, 2018).

Patrones de neumonía bacteriana.

- Neumonía lobar: Compromiso de un solo lóbulo o segmento. Patrón clásico de neumonía por *S. pneumoniae*.

- Bronconeumonía: Compromiso de la vía aérea y el intersticio que lo rodea. El exudado neutrofílico se centra en los bronquios y bronquiolos con distribución centrifuga a los alveolos adyacentes. Es el patrón típico de *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*.
- Neumonía necrotizante: asociada a neumonía por aspiración. Patrón de *S. pneumoniae*
- Granuloma caseoso: De neumonía tuberculosa.
- Neumonía intersticial: Infiltración difusa en el intersticio, se caracteriza por la infiltración de linfocitos y macrófagos. Los alveolos no contienen exudado significativo.
- Neumonía intersticial y peri bronquial con infiltración de parénquima secundaria: cuando una neumonía viral severa se complica con neumonía bacteriana.

Neumonía viral.

Adquisición

Para la mayoría de los virus respiratorios, la inoculación en niños ocurre a través del tracto respiratorio superior por exposición a aerosoles de estornudos o tos de personas infectadas. También puede transmitirse por contacto con fómites contaminados (Mano-nariz), esta puede ser una forma de adquisición importante, especialmente del Virus sincitial respiratorio (Long et al., 2018).

Defensas del tracto respiratorio

Sistema inmune innato:

- Receptores: Al entrar en contacto con las células epiteliales, el virus es reconocido por receptores específicos y receptores tipo Toll (TLR):
 - Los receptores tipo Toll (TLR) constituyen una familia de proteínas receptoras transmembrana tipo I que reconocen los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) de varios grupos de microorganismos, lo que inicia eventos de señalización intracelulares para que se produzca IFN- α que mediante mecanismos autocrinos lleva a inhibir la replicación viral en las células infectadas y por mecanismos paracrinos previene que el virus se esparza a las células adyacentes (Dakhama, Lee, & Gelfand, 2005). También existe secreción autocrina de TNF- α que es mediador de la lisis de las células infectadas y promueve la exposición del virus intracelular al sistema inmune. Esto minimiza los efectos negativos de la necrosis celular, como respuesta inflamatoria excesiva innecesaria. Sin embargo, la apoptosis puede beneficiar al virus permitiéndole replicarse dentro de la célula más eficientemente y con menos señalización al sistema inmune. Generalmente las células epiteliales no sobreviven la infección aguda viral, la

mayoría de virus evaden esta respuesta antiviral inicial mediante antagonistas de las vías de IFNs o de TNF o por regulación negativa del complejo de histocompatibilidad clase I, lo que minimiza la presentación de antígenos virales en la superficie de las células infectadas (Benedict, Norris, & Ware, 2002). Si esto falla las células epiteliales infectadas pueden secretar TNF- α e IL- β en cantidades que son suficientes para inducir la expresión de moléculas de adhesión en la superficie de las células endoteliales en los vasos adyacentes para permitir la adhesión y migración de las células inflamatorias circulantes (R. C. Welliver, 2008).

- Los macrófagos fagocitan las células infectadas y remueven los desechos celulares, los neutrófilos y NK se ocupan de la eliminación de células infectadas y la inactivación del virus por secreción de productos citotóxicos (Van Schaik et al., 2000).
- Las proteínas del surfactante (SP) SP-A y SP-D producidas por las células del epitelio respiratorio, son polipéptidos de la familia de las colectinas que se unen a patógenos bacterianos, fúngicos y virales para facilitar la ingestión de estas por fagocitos. Se ha comprobado que la susceptibilidad a infección severa por virus, se asocia a polimorfismos en los genes de estas dos proteínas del surfactante (R. C. Welliver, 2008). SP-A aumenta la unión del VSR a monocitos, y aumenta la producción de TNF-A por macrófagos mientras reduce la liberación de IL-10 inducida por el virus (Barr, Pedigo, Johnson, & Shepherd, 2000).
- Células dendríticas: Reconocen aeroalérgenos y microorganismos invasores, liberan quimioquinas inflamatorias, presentan antígenos y proveen señales proinflamatorias a linfocitos naive para inducir la respuesta adaptativa. Las células dendríticas expresan IL-6 y altas cantidades de mediadores inmunosupresores como IL-11 y Prostaglandina E2 (R. C. Welliver, 2008).
- Citoquinas: Son proteínas reguladoras secretadas tanto por las células epiteliales infectadas (que secretan IL-6, IL-8, TNF- α , IL-1 β , IFN- α , IFN- β , e IL-11) y por macrófagos (R. C. Welliver, 2008).
- Varias quimioquinas como RANTES, MIP-1 α , y MCP-1 son secretadas por el epitelio infectado para reclutar y dirigir células inflamatorias al sitio de infección. Se ha evidenciado que la MIP-1 α es una proteína crítica en la iniciación de la respuesta inflamatoria en la infección por VSR, la cantidad de esta es mayor en niños con formas hipóxicas de neumonía y bronquiolitis que en los cuadros no-hipóxicos y que solo tengan infección del tracto respiratorio superior (Garofalo et al., 2001).

No obstante, la mayoría de virus pueden escapar y trascender esta respuesta inmune innata no específica, por lo que el hospedero requiere la respuesta antígeno-específica del sistema inmune adquirido para eliminar al patógeno.

Sistema inmune adquirido:

La respuesta del sistema inmune adquirido inicia con las células presentadoras de antígeno que son activadas por IFN- γ e IL-12 producidas durante la respuesta innata por los macrófagos y células NK, las células presentadoras de antígeno capturan y seleccionan los antígenos virales inmunológicamente relevantes para la presentación a los linfocitos T.

- Los linfocitos T son posteriormente programados mediante procesos mediados por citoquinas para la producción de respuesta antígeno específico de células T. Después de la expansión clonal, estas células T se diferencian en linfocitos T CD4 productoras de citoquinas y linfocitos T CD8 citolíticos que destruyen las células infectadas con perforinas y granzimas A y B (Figura 1) (R. C. Welliver, 2008).
- Los linfocitos B paralelamente capturan a los antígenos virales y presentan a las células T CD4 que producen la señal para que se dé la proliferación y diferenciación de células B plasmáticas de memoria productoras de anticuerpos específicos, para que si existe reinfección, el sistema inmune adquirido y el innato trabajen concomitantemente para eliminar el virus (Cherry et al., 2014).
- Los neutrófilos invaden la vía aérea desde el primer día hasta el sexto, y desaparecen gradualmente, mientras que los monocitos alcanzan un pico en los días 3 al 11, los linfocitos alcanzan el pico máximo en el día 11 (Van Schaik et al., 2000).

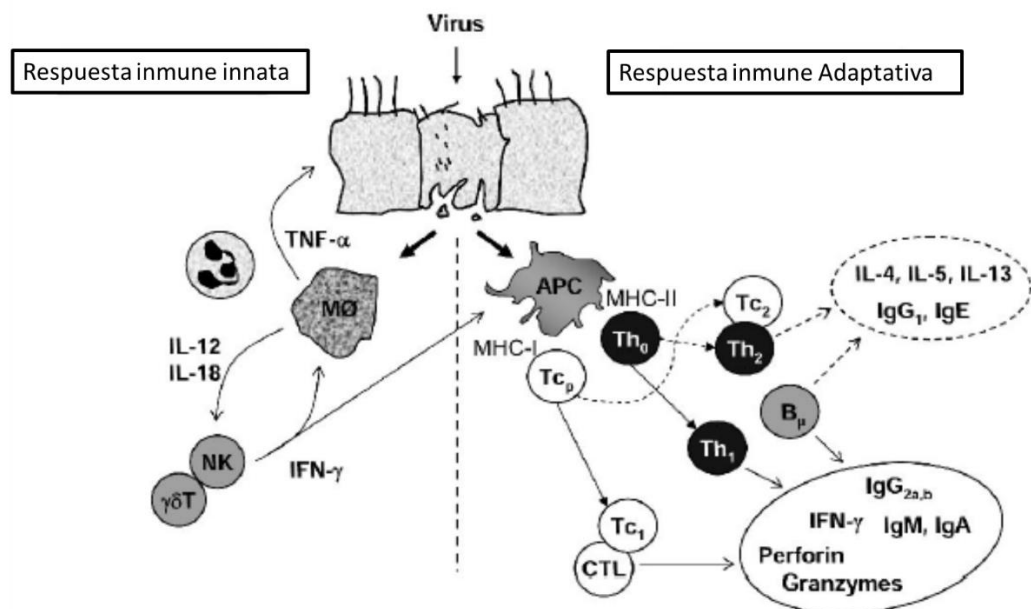


Figura 1. Respuesta inmune innata y adaptativa a la infección viral

Después de la infección, el hospedero primero desarrolla una respuesta inmune innata que estimula el inicio de la respuesta adaptativa y limita la propagación del virus. La respuesta adaptativa inicia por las células presentadoras de antígeno (APC), que presenta los Ag virales a mediante las moléculas de histocompatibilidad I y II (MHC I-II) a los linfocitos TH CD4 y a los precursores de linfocitos TCD8 citotóxicos estos se diferencian en linfocitos productores de citoquinas (Tc1) y en linfocitos TCD4 y TCD8 antígeno específicos (Th1 Y CTL). Mo: macrófago. Tomado de: Virus-Induced Airway Dysfunction de Dakhama, A., Lee, Y. M., & Gelfand, E. W., 2005, *The Pediatric Infectious Disease Journal*, Suplemento 24, S159–S169.

Bajo algunas circunstancias dependiendo del virus y los factores del hospedero, una respuesta inmune alterada puede iniciar la inflamación y alteración fisiopatológica de la neumonía (Dakhama et al., 2005).

Una vez en el tracto respiratorio inferior los virus invaden las células epiteliales y cumplen sus primeras rondas de replicación en el epitelio de la vía aérea superior para después esparcirse por contigüidad e invadir las porciones distales del tracto respiratorio (Dakhama et al., 2005). El epitelio invadido pierde su función ciliar, se encoge como resultado del daño y se desprende hacia las vías aéreas con subsecuente estasis de moco y acumulación de remanentes celulares e inflamatorios (Cherry et al., 2014).

La exposición al virus inicia una cascada del sistema inmune innato, que tiene como primer paso la respuesta de las células de la vía aérea y las células presentadoras de antígenos residentes en este epitelio. Estas células liberan una gran variedad de mediadores que reclutan a los monocitos

circulantes, las células NK y granulocitos (R. C. Welliver, 2008). A su vez el infiltrado de células mononucleares y las estructuras intersticiales contribuyen al edema, disminuyen la amplitud de la vía aéreas y bloquean el intercambio gaseoso alveolocapilar. La distribución de neutrófilos es predominantemente entre las arteriolas y las vías aéreas, mientras que el infiltrado mononuclear es tanto en la vía aérea como en el parénquima pulmonar. Con algunos patógenos especialmente el VSR, el espasmo bronquio alveolar producto de la acumulación de desechos celulares mezclados con fibrina, moco, edema y agravado por la compresión de los folículos linfoides hiperplásicos lleva a atrapamiento aéreo con cada inspiración (Figura 2). La completa obstrucción de la vía aérea por desechos resulta en atelectasias distales. El desequilibrio ventilación-perfusión aumenta la hipoxemia que provoca el edema alveolar (Johnson, Gonzales, Olson, Wright, & Graham, 2007).

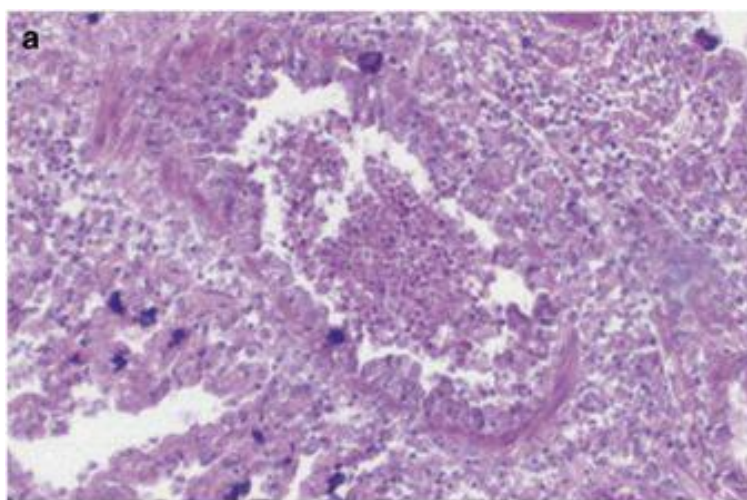


Figura 2 Características histológicas de inflamación bronquial

Se observan los desechos celulares intraluminales que incluyen moco, fibrina, células epiteliales e inflamatorias en un bronquio de mediano calibre de paciente con neumonía aguda. Imagen obtenida de: The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection de Johnson, J. E., Gonzales, R. A., Olson, S. J., Wright, P. F., & Graham, B. S., 2007. *Modern Pathology*, 20(1), 108–119. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800725>

Cuando la infección se extiende hacia las zonas terminales, las células alveolares pierden su función y su integridad estructural, dejan de producir surfactante, se forman membranas hialinas y puede desarrollarse edema pulmonar.

La patología viral incluye bronquiolitis, bronquiolitis necrotizante, neumonía intersticial, neumonía alveolar, y bronconeumonía hemorrágica (Cherry et al., 2014).

- La bronquiolitis aguda se caracteriza por destrucción relativamente superficial y reversible del epitelio respiratorio ciliado, junto a infiltrado mononuclear en el tejido submucoso (Aherne, Bird, Court, Gardner, & McQuillin, 1970).

- La bronquiolitis necrotizante se extiende a capas submucosas más profundas y no es tan rápidamente reversible, es común con neumonía por adenovirus (Ou et al., 2008).
- La neumonía intersticial es un proceso difuso en el cual la respuesta mononuclear afecta predominantemente los septos peribronquialveolares (Cherry et al., 2014).
- En la neumonía alveolar los alveolos se llenan de células inflamatorias mononucleares y polimorfonucleares con o sin membranas hialinas y puede reflejar superinfección bacteriana, síndrome de distrés respiratorio o cambios no específicos asociados con ventilación mecánica y toxicidad por oxígeno (Cherry et al., 2014).
- La bronconeumonía hemorrágica ha sido descrita en casos de infecciones del tracto respiratorio inferior por MPVh que resultan fatales. Cuando se forman membranas hialinas, el proceso se describe como daño alveolar difuso, el marcador histopatológico del síndrome de distrés respiratorio (Donoso, León, Camacho, Cruces, & Ferrés, 2008).

Severidad de neumonía viral:

Tanto la replicación viral como las respuestas inmunes según la edad contribuyen a la severidad de neumonía. Por ejemplo, según estudios la severidad de neumonía por el VSR en niños se asocia a una fuerte respuesta del sistema inmune innato, y una respuesta inadecuada o ineficaz del sistema inmune adaptativo en respuesta a la replicación viral y destrucción del epitelio del tracto respiratorio. La infección por el VSR posterior a la estimulación de las células epiteliales de la vía aérea y de células fagocíticas, provoca una gran inflamación causada por el sistema inmune innato a través de citoquinas y quimioquinas (T. P. Welliver et al., 2007).

En un estudio que buscaba medir las concentraciones de citocinas para determinar severidad según el tipo de virus que ha infectado, encontró que la cantidad de citoquinas era mayor en los pacientes con infección más severa causada por el virus influenza que en los sujetos con infección por el VSR. Las citoquinas más predominantemente liberadas por los linfocitos fueron: IFN- γ e IL-17, las producidas por macrófagos fueron IL-12, MCP-1, e IL-6 y las producidas por varios tipos celulares fueron IL-1 β , IL-7, and IL-10 (Ruuskanen et al., 2011).

A su vez tres factores importantes influyen la severidad de la expresión patológica de la neumonía viral en niños: La anatomía, el sistema inmune y la preexistencia de enfermedades pulmonares preexistentes. En los niños pequeños el pequeño calibre de las vías aéreas terminales y la ausencia de interconexiones entre los espacios alveolares contribuyen al desarrollo de sibilancias y atelectasias (R. C. Welliver, 2008).

Las enfermedades pulmonares preexistentes (por ejemplo la displasia broncopulmonar) y la inhabilidad para remover las secreciones excesivas producto de la infección en pacientes con displasia broncopulmonar puede llevar a broncoespasmo, atelectasias y fallo respiratorio (Cherry et al., 2014).

Se ha comprobado que las concentraciones de IL-6 e IL-8 se correlacionan con severidad aumentada de infecciones por VSR (R. L. Smyth, Mobbs, O’Hea, Ashby, & Hart, 2002). En estudios de secreciones respiratorias obtenidas en niños con infección por VSR, se determinó que los niveles de citoquinas producidas por linfocitos T como IL-2, IL4, IL5, IL13, IL17, e IFN γ son de menor magnitud o indetectables durante la etapa de severidad máxima de la enfermedad después de la infección por el VSR, y en contraste la síntesis de citoquinas producidas por las células epiteliales y células fagocíticas del sistema inmune innato están aumentadas en la etapa de mayor severidad de la infección. Estos hallazgos sugieren que la respuesta inmune adaptativa no está bien desarrollada en los niños y la respuesta inmune innata son las predominantes durante el tiempo de mayor expresión de la enfermedad por VSR en niños (T. P. Welliver et al., 2007).

Neumonía atípica.

Los patógenos atípicos se unen a las membranas del epitelio respiratorio a través del cual entran por replicación (Cherry et al., 2014).

La infección por Mycoplasma se da mediante la unión extracelular a las células epiteliales de la vía aérea del hospedero. El Mycoplasma es un patógeno de la mucosa. La unión lleva a la generación de una respuesta inflamatoria con producción de citoquinas con subsecuente reclutamiento de linfocitos y neutrófilos a la mucosa de la vía aérea, lo que lleva a la producción de infiltrado inflamatorio. El Mycoplasma se une a las células de la vía aérea mediante unas organelas de unión únicas de este patógeno, lo que resulta en efectos citopáticos en el epitelio ciliado de los bronquios y bronquiolos que puede incluir pérdida de cilios, vacuolización, pérdida de función metabólica y finalmente muerte celular. Microscópicamente se encuentra edema con infiltrado alveolar y bronquio-alveolar con macrófagos, linfocitos, neutrófilos y células plasmáticas. También se ha descrito daño alveolar difuso (Waites & Talkington, 2004). La inmunidad que se desarrolla con la infección primaria provee una respuesta vigorosa mediada por células que en la reexposición a Mycoplasma puede llevar a una enfermedad clínicamente más severa con mayor daño pulmonar (Waites & Talkington, 2004).

2.1.4 Manifestaciones clínicas.

La presentación clínica de un niño con neumonía es usualmente basada en síntomas directamente relacionados con hipoxemia, al igual que con síntomas directamente relacionados con inflamación aguda del pulmón (Cherry et al., 2014).

Los factores que determinan la clínica de la neumonía son el tipo de patógeno, la edad del hospedero, el estado de desarrollo de su sistema inmune y el medio ambiente (P.ej. temperatura, humedad, contaminación) (Dakhama et al., 2005).

Los signos y síntomas no son específicos y ninguno es patognomónico de neumonía (S. N. Shah et al., 2017). Los síntomas iniciales pueden ser sutiles en lactantes y niños, el cuadro de neumonía generalmente es precedido por una infección del tracto respiratorio superior prodrómica algunos días previos. La combinación de fiebre y tos es considerada sugestiva de neumonía, no obstante, como los alveolos tienen menos receptores de tos, suelen presentarse otros síntomas respiratorios antes de la tos como, por ejemplo, aumento del trabajo respiratorio. La tos empieza cuando los productos de la infección irritan los receptores de tos en la vía aérea. Mientras más tiempo haya estado presente la tos, la fiebre, y los hallazgos respiratorios, mayor es la posibilidad de neumonía (Murphy, van de Pol, Harper, & Bachur, 2007).

En un estudio multicéntrico que incluyó 2358 niños menores de 18 años hospitalizados con neumonía diagnosticada radiográficamente, 95% tuvo tos, 90% tuvo fiebre, 75% anorexia, 70% disnea, y 55% retracciones costales (Jain et al., 2015).

Sintomatología por edad.

Neonatos y lactantes pueden presentar dificultad respiratoria, insomnio, intranquilidad, disminución de movimientos espontáneos, vómitos o diarrea en lugar de tos o síntomas respiratorios (S. N. Shah et al., 2017). A su vez, neonatos, lactantes y niños menores de 5 años pueden presentar solo fiebre y leucocitosis (Murphy et al., 2007). En esta edad los datos que han demostrado tener más valor diagnóstico son la taquipnea, el aumento de trabajo respiratorio y la saturación menor de 94% (Cherry et al., 2014).

En los niños mayores de 5 años y adolescentes ocasionalmente pueden presentar como manifestación predominante dolor pleurítico o dolor abdominal referido de los lóbulos pulmonares inferiores, o pueden presentar cuadros de neumonía andante, en la cual los síntomas no interfieren con la actividad normal, especialmente cuando el agente etiológico es *Mycoplasma* (S. N. Shah et al., 2017).

Examen físico.

Apariencia general:

Los niños con neumonía presentan inhabilidad para relacionarse con el medio ambiente, para alimentarse, vocalizar, e irritabilidad. El estado de conciencia y la presencia de cianosis debe ser evaluado en todos los niños ya que reflejan hipoxemia. Todos los niños con neumonía confirmada radiográficamente tienen apariencia tóxica (J. C. Pereira & Escuder, 1998).

Fiebre:

La fiebre es una manifestación común de neumonía en niños (McIntosh, 2002). Sin embargo, es un signo inespecífico y no se presenta en todos los casos. Los lactantes pueden presentar neumonía afebril relacionada con *C. trachomatis* u otros patógenos (Murphy et al., 2007). Contrariamente, la fiebre puede ser el único signo en neumonía oculta en lactantes con fiebre alta. En un reporte, 26% de 146 niños menores de 5 años con fiebre mayor a 39°C, sin evidencia clínica de neumonía, y leucocitosis tuvieron evidencia radiográfica de neumonía (Bachur, Perry, & Harper, 1999).

Taquipnea:

La taquipnea es el síntoma más común, con tiraje intercostal, subcostal o supraesternal, aleteo nasal y utilización de músculos accesorios. Se asocia fuertemente a hipoxemia (A. Smyth, Carty, & Hart, 1998). Sin embargo, la taquipnea es un signo clínico no específico que puede ser el resultado de fiebre, ansiedad, acidosis metabólica o la hipoxemia que acompaña el fallo respiratorio, y es menos predictor de neumonía confirmada radiográficamente (S. N. Shah et al., 2017). Igualmente, la taquipnea como signo diagnóstico es menos útil en los primeros días del curso de la enfermedad (menos de 3 días de inicio) (Palafox et al., 2000).

La ausencia de taquipnea ayuda a excluir neumonía. En menores de 2 años con fiebre, la ausencia de taquipnea descarta neumonía con una probabilidad del 97.4% y del 84.7% en menores de 5 años (Palafox et al., 2000). En una revisión sistemática de estudios que evaluaron la correlación entre el examen físico y neumonía radiográfica, la frecuencia respiratoria mayor de 40 rpm, fue 1.5 veces más frecuente en niños con neumonía radiográfica que sin la confirmación radiológica (S. N. Shah et al., 2017). Igualmente la taquipnea en países en desarrollo, cuando continua presente a las 24 de tratamiento antimicrobiano, se asocia a falla clínica del tratamiento en los niños con neumonía severa (Mamtani et al., 2009).

Distrés respiratorio:

Los signos de distrés respiratorio que son los que se exponen en la tabla 3, son más específicos que la fiebre o la tos para infecciones del tracto respiratorio inferior (S. N. Shah et al., 2017). Los signos que son más predictores de neumonía son hipoxemia (Definida en la mayoría de estudios

como saturación menor a 90% al aire ambiente), retracciones, cabeceo, aleteo nasal (Mahabee-Gittens et al., 2005; S. N. Shah et al., 2017). Sin embargo la ausencia de estos síntomas no excluye neumonía (Harris et al., 2011).

En una revisión sistemática, las retracciones, el aleteo nasal, y el quejido respiratorio fueron 3 veces más frecuentes en los niños con neumonía confirmada radiográficamente, que en los niños sin este diagnóstico. Cuando están presentes son signos de enfermedad severa y pronóstico de falla respiratoria (S. N. Shah et al., 2017).

Tabla 3. *Signos de distrés respiratorio*

1. Taquipnea
- De 0 a 2 meses de edad: >60
- De 2 a 12 meses: >50
- De 1 a 5 años: >40
- Mayores de 5 años: >20
2. Disnea
3. Retracciones (Supraesternales, intercostales o subcostales)
4. Quejido respiratorio
5. Aleteo nasal
6. Apnea
7. Alteración del estado mental
8. Oximetría de pulso < 90% aire ambiente

Obtenida de: The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America de Bradley, J. S., Byington, C. L., Shah, S. S., Alverson, B., Carter, E. R., Harrison, C., Swanson, J. T., 2011. *Pediatric Community Pneumonia Guidelines*. <https://doi.org/10.1093/cid/cir531>.

Hipoxemia:

Estudios han demostrado que en los países en desarrollo la cianosis y el uso de músculos accesorios asociado a inclinación de la cabeza hacia adelante con cada inspiración tienen una especificidad más alta para predecir hipoxemia que otros signos, pero no es lo suficientemente específico para ser usado en el diagnóstico clínico (Ayieko & English, 2006).

La saturación de oxígeno debe ser medida en todo niño con aumento del trabajo respiratorio, particularmente si se encuentra aletargado o agitado. Los niños con hipoxemia pueden no estar cianóticos (Harris et al., 2011).

La hipoxemia es un factor de riesgo de mal pronóstico en adultos y niños con infección del tracto respiratorio inferior. A pesar de que la pulsioximetría es usada con los síntomas clínicos, se recomienda hospitalizar a todos los niños que tengan saturación menor de 90% (Bradley et al., 2011).

Examen físico pulmonar.

La auscultación de todos los campos pulmonares es un componente importante del examen del niño con síntomas sugestivos de neumonía. No obstante, todos los hallazgos auscultatorios que no sean sibilancias tienen menor exactitud que los hallazgos que pueden ser observados, como retracciones o la frecuencia respiratoria debido a la variabilidad entre examinadores (Florin et al., 2017).

Las retracciones intercostales indican el uso de músculos accesorios cuando el niño tiene hipoxemia. La irritación de la pleura y acumulación de líquido pleural provoca dolor torácico que puede limitar el movimiento torácico con inmovilización del lado afectado. Mientras aumenta la efusión pleural, el dolor pleurítico disminuye, pero la disnea puede aumentar. Puede haber importante distensión abdominal por el desplazamiento caudal del diafragma secundario a la hiperinsuflación del pulmón (Kliegman & Stanton, 2016).

Los hallazgos consistentes con neumonía confirmada radiográficamente según Lynch et al. son los siguientes (Lynch, Platt, Gouin, Larson, & Patenaude, 2004):

- En las primeras fases de la enfermedad: Crepitantes diseminados.
- Hallazgos consistentes con consolidaciones del parénquima pulmonar que pueden ser disminución del murmullo respiratorio generalmente unilateral, estertores finos, crepitantes, soplo tubárico, egofonía, pectoriloquia, frémito.
- Matidez a la percusión se asocia a la presencia de fluido pleural, más frecuentemente que a la presencia de consolidados en los niños.
- Sibilancias: Son más comunes en niños con neumonía causada por bacterias atípicas y virus, también es característica de bronquiolitis y asma (Bradley et al., 2011).

Relación de sintomatología con etiología

Las características clínicas etiológicas clásicamente se dividen en: bacteriana típica, viral y bacteriana atípica. Las principales diferencias se exponen en la tabla 4, estos signos pueden facilitar las decisiones al respecto de la antibioticoterapia empírica, no obstante, en la mayoría de los casos, la clínica se superpone y no es fiable para distinguir el tipo de patógeno posible.

Una infección benigna viral del tracto respiratorio inferior causado por rinovirus puede producir solo tos sin taquipnea ni toxicidad clínica, en contraste, una infección bacteriana causada por *S. Aureus* resistente a metilicina puede resultar en taquipnea, disnea, retracciones, cianosis, fiebre alta, hipotensión y alteración del estado mental (Kliegman & Stanton, 2016). La neumonía neumocócica representa a la clínica típica en niños de todas las edades, asociándose a cuadros de fiebre y tos, otros síntomas incluyen letargia, disminución del murmullo respiratorio y crepitantes.

En los casos en los que se identifican múltiples patógenos tanto bacterianos como virales, que llegan a ser hasta en el 50% de los niños con neumonía, la presentación clínica y progresión de la enfermedad puede ser un conjunto de la clínica causada por los dos o más patógenos. Por ejemplo cuando se da una infección por el virus de la influenza, con una subsecuente neumonía bacteriana, los primeros signos de infección son los correspondientes a una infección viral como: tos, coriza y odinofagia, pero el paciente subsecuentemente sufre fallo respiratorio que se asocia a neumonía consolidativa o neumonía necrotizante que es característica de *S. pneumoniae* o *S.aureus* (Fawkner-Corbett et al., 2012).

Tabla 4. Hallazgos clínicos y radiológicos clave para diferenciar etiología de neumonía.

Etiología	Clínica	Hallazgos radiográficos
<i>Bacteriana o típica</i>	Usualmente causada por <i>S. pneumoniae</i> <ul style="list-style-type: none"> - Niños de todas las edades - Inicio brusco, pasa rápidamente de tos a disnea - Fiebre alta - Apariencia tóxica - Distrés respiratorio moderado a severo - Si afecta lóbulos inferiores puede asociarse a síntomas gastrointestinales. - A la auscultación hallazgos escasos y focales (limitados al segmento anatómico afectado) - Signos y síntomas de sepsis - Dolor pleurítico localizado - Leucocitos más de 15.000 - Marcadores de fase aguda elevados Estos síntomas se presentan muy raramente en neumonías no bacterianas (McIntosh, 2002).	<ul style="list-style-type: none"> - Infiltrados alveolares - Consolidación segmentar - Consolidación lobar Complicaciones: <ul style="list-style-type: none"> - Efusión pleural - Absceso pulmonar - Neumonía necrotizante - Neumatocele
<i>Viral</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Usualmente en niños <5 años - Inicio gradual, precedido por síntomas de tracto respiratorio superior (rinorrea, congestión, tos usualmente no productiva) - No apariencia tóxica - A la auscultación hallazgos difusos y bilaterales - Sibilancias, por cierto, grado de bronquiolitis, que dificulta la entrada de aire y expiración prolongada con atrapamiento aéreo (Primariamente causada por VSR, MPVh y rinovirus). 	Infiltrados intersticiales

	<ul style="list-style-type: none"> - Dura aproximadamente 3 a 5 días, y se resuelve espontáneamente, en menores de un año infectados con VSR pueden presentar falla respiratoria que usualmente no requiere hospitalización, pero que puede ocurrir si la infección es por Influenza A o B. 	
<i>Atípica</i>	<p>Causada por <i>Mycoplasma pneumoniae</i> o <i>Chlamydia pneumoniae</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - En todas las edades, pero más común en niños >5 años - Inicia con síntomas sistémicos (que duran de 3 a 7 días): Fiebre, malestar general, mialgia, rash, cefalea, fotofobia, odinofagia - Tos irritativa y no productiva que empeora gradualmente a pesar de mejora de otros síntomas, puede durar 2 a 4 semanas - Sibilancias y/o crepitantes prominentes en un niño sin compromiso general importante. - Afonía es más frecuente en <i>C. pneumoniae</i> - <i>M. pneumoniae</i> puede presentar clínica indistinguible de neumonía viral y puede asociarse a manifestaciones extrapulmonares como rash eritematoso maculopapular, anemia hemolítica, poliartritis, hepatitis, miocarditis o complicaciones neurológicas. 	<p>Infiltrados intersticiales Es común la disociación clínico-radiológica.</p>

Los signos y síntomas de neumonía bacteriana varían con cada patógeno y la edad del niño. Información obtenida de: Feiging and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases de Cherry, J., Haarrison, G., Steinbach, W., Hotez, P., & Kaplan, S., 2014, *Elsevier*, Sexta edición.

2.1.5 Diagnóstico.

Diagnóstico clínico.

El diagnóstico de neumonía requiere evidencia en la anamnesis y el examen físico de un proceso infeccioso agudo como fiebre, acompañada de signos o síntomas de distrés respiratorio. La taquipnea, el aleteo nasal y la hipoxia aumentan la probabilidad de neumonía. A diferencia de otros signos, la ausencia de taquipnea es útil para excluir neumonía (S. N. Shah et al., 2017).

El algoritmo de la OMS para el diagnóstico clínico de neumonía en los países con recursos limitados con alta prevalencia de neumonía se basa en lo siguiente: Taquipnea o distrés respiratorio en un niño con tos, o dificultad para respirar. La taquipnea se define como una frecuencia respiratoria mayor a 40 RPM en niños de 1 a 5 años, mayor a 50 RPM en niños de 2 a

12 meses de edad y más de 60 RPM en niños menores de 2 meses (World Health Organization et al., 2014).

En la guía de práctica clínica de neumonía adquirida en la comunidad en pacientes de 3 meses a 15 años del Ecuador del 2017 se acuerda que los criterios clínicos para realizar el diagnóstico de NAC en menores de 5 años son: tos o dificultad respiratoria y taquipnea o tiraje.

Confirmación radiográfica.

La aproximación diagnóstica depende hasta cierto nivel del entorno y de la severidad del cuadro. Con una presentación clínica muy sugerente de NAC en niños con infección respiratoria del tracto inferior leve y no complicada, que se encuentran lo suficientemente bien para recibir tratamiento ambulatorio, no es necesaria la confirmación con Rx de tórax (Bradley et al., 2011; Harris et al., 2011).

Las indicaciones para realizar una radiografía son las siguientes:

- Neumonía severa
- Confirmación/exclusión del diagnóstico cuando los hallazgos clínicos son inconclusos o si presentan fiebre alta y leucocitosis.
- Historia de neumonía recurrente
- Establecer diagnóstico diferencial (distrés respiratorio por aspiración de cuerpo extraño, falla cardíaca)
- Verificar complicaciones en niños que no responden a tratamiento

En los pacientes en los que está indicada la Rx de tórax, se debe considerar que los hallazgos radiográficos son poco sensibles para indicar etiología y se debe correlacionar con la clínica (Virkki et al., 2002), una radiografía negativa excluye neumonía en la mayoría de niños mayores de 3 meses, siempre y cuando estén adecuadamente hidratados ya que los pacientes hipovolémicos pueden tener una Rx de tórax normal (Lipsett, Monuteaux, Bachur, Finn, & Neuman, 2018).

La proyección en los niños mayores de 4 años debe ser frontal postero anterior de pie para minimizar la silueta cardíaca, en niños menores la posición no afecta la silueta cardíaca por lo que la proyección de supino anteroposterior se prefiere porque es más fácil inmovilizar al niño durante la toma. La proyección lateral para demostrar infiltrados detrás de los domos del diafragma o de la silueta cardíaca, no se recomienda realizar en todos los pacientes, sino solamente en los hospitalizados (Bradley et al., 2011).

Otro método de imagen que se usa en neumonía es ecografía, que sirve para clarificar ciertos hallazgos ecográficos como derrame pleural, sin embargo, su utilidad no está bien establecida (Harris et al., 2011).

Diagnóstico etiológico.

Las pruebas microbiológicas específicas pueden ser usadas para confirmar el diagnóstico etiológico, sin embargo, no es necesario realizarlas en niños con neumonía leve que pueden ser tratados ambulatoriamente con tratamiento empírico. Se recomienda realizar pruebas de identificación de patógenos en pacientes que requieren hospitalización, en los que se sospecha un patógeno inusual que requiera tratamiento diferente al régimen empírico, o en los niños que no respondan a la terapia empírica inicial (Bradley et al., 2011).

Determinar el patógeno en las infecciones del tracto respiratorio inferior puede ser muy difícil. El Gold estándar sería obteniendo una prueba directa del tejido pulmonar afectado, por ejemplo, mediante punción pulmonar, no obstante, usualmente se prefieren métodos menos invasivos.

Los métodos microbiológicos que pueden ser usados son muchos e incluyen: hemocultivo, detección viral por reacción en cadena de polimerasa (PCR) o inmunofluorescencia en secreción nasal o hisopados nasofaríngeos, serología, etc. Se describen en la tabla 5.

Tabla 5. *Indicaciones de pruebas de identificación de patógenos*

Prueba	Indicaciones	Observaciones
Hemocultivo	<ul style="list-style-type: none"> - No se deben realizar de rutina en niños con cuadros de neumonía leve. - Se deben obtener en niños que no tienen mejoría clínica después del inicio de la antibioticoterapia y en los que requieren hospitalización por posible NAC bacteriana severa, o con complicaciones. - No se deben realizar hemocultivos de seguimiento en niños que han tenido mejoría clínica, pero si se deben repetir para documentar la resolución de bacteremia en niños que en el hemocultivo previo se detectó <i>S. aureus</i>. 	No se realiza en niños con cuadros leves ya que la probabilidad de un cultivo positivo en estos pacientes es menor de 3%
Cultivo nasofaríngeo	No se recomiendan para diagnóstico etiológico.	Puede haber crecimiento de flora normal de la nasofaringe
Gram y cultivo de esputo	Se deben obtener en los niños hospitalizados que puedan producir esputo	Un espécimen de esputo adecuado debe tener menos de 10 células epiteliales y más de 25 PMN.

Cultivo de fluido pleural	Cuando se realiza toracocentesis diagnóstica o terapéutica en los niños con derrame pleural	Idealmente se deben tomar los cultivos antes de la antibioticoterapia.
Test diagnósticos rápidos	Pruebas moleculares usando paneles multiplex con PCR o inmunofluorescencia en especímenes de secreción de garganta o nasofaríngea. En estudios prospectivos se ha demostrado que las muestras de esputo y de sangre analizadas por PCR tienen mayor porcentaje de identificación de <i>S. Pneumoniae</i> que los cultivos (Cvitkovic Spik et al., 2013; Selva et al., 2013).	En el análisis de los resultados, se debe tomar en cuenta que los paneles no diferencian colonización de infección. VSR, Influenza, parainfluenza y MPVh se asocian a enfermedades de tracto respiratorio inferior. El resto de virus como rinovirus, coronavirus o boca virus que también pueden ser identificados por el panel pueden no necesariamente ser los causantes de los síntomas (Shi, McLean, Campbell, & Nair, 2015).
Serología	No se recomienda el análisis serológico de rutina para patógenos específicos como <i>S. pneumoniae</i> o <i>M. Pneumoniae</i> .	<i>S. pneumoniae</i> tiene muchos serotipos infecciosos lo que hace la determinación de Ac impráctica. IgM para <i>M. pneumoniae</i> puede dar resultados falsos positivos.
Estudios invasivos (lavado bronco alveolar, aspiración percutánea de tejido pulmonar afectado, biopsia de pulmón)	Deben ser realizados en los niños en los que el diagnóstico etiológico es necesario y no ha sido establecido por otros métodos, los cuales se encuentren severamente enfermos y su condición empeore a pesar del tratamiento empírico o en niños con comorbilidades.	

Información obtenida de: The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America de Bradley, J. S., Byington, C. L., Shah, S. S., Alverson, B., Carter, E. R., Harrison, C., Swanson, J. T., 2011. *Pediatric Community Pneumonia Guidelines*. <https://doi.org/10.1093/cid/cir531>.

Diagnóstico de laboratorio:

La evaluación de laboratorio depende el escenario clínico. En los niños en los que se sospecha neumonía, particularmente en los que tengan fiebre o apariencia tóxica, requieren evaluación de laboratorio para descartar sepsis o infecciones bacterianas serias (Bradley et al., 2011).

Biometría hemática:

Los resultados de la BH pueden ayudar a definir si la neumonía es bacteriana típica, bacteriana atípica o viral, pero estos resultados pueden superponerse y en ocasiones no pueden diferenciar los agentes fiablemente.

- Leucocitos <15,000/microL sugieren etiología no bacteriana, excepto en los pacientes con clínica de severidad que pueden estar neutropénicos o tener predominancia de células inmaduras.
- Leucocitos >15,000/microL sugieren infección bacteriana. Sin embargo los niños con infecciones de *M. pneumoniae*, influenza o adenovirus pueden tener un conteo de leucocitos mayor a este rango (Peltola, Mertsola, & Ruuskanen, 2006).
- Eosinofilia periférica puede estar presente en niños con neumonía afebril causada por *C. trachomatis*.
- La presencia de anemia o trombocitopenia puede guiar intervenciones terapéuticas o dar señal de síndrome hemolítico urémico, una complicación rara de neumonía neumocócica

Reactantes de fase aguda:

Los reactantes de fase aguda como la velocidad de eritrosedimentación (VES), Proteína C reactiva (PCR) y Procalcitonina (PCT) no se recomiendan como determinantes únicos para distinguir entre etiología viral y bacteriana de NAC, pero pueden ser útiles para el pronóstico y seguimiento del curso de la enfermedad, respuesta a la terapia y determinar cuando la terapia puede ser discontinuada (Matti Korppi, Remes, & Heiskanen-Kosma, 2003; Toikka et al., 2000; Williams et al., 2015). La sensibilidad para identificar neumonía bacteriana de la VES cuando es mayor de 35 mm/h, es de 25%, y su valor predictivo positivo es de 38%. La proteína C reactiva y la procalcitonina serán analizadas en secciones separadas.

Electrolitos:

Pueden ser útiles para determinar el grado de deshidratación en niños con limitada tolerancia oral y verificar si tienen o no hiponatremia como una de las complicaciones de neumonía.

2.1.6 Determinación de severidad

El espectro de severidad de neumonía puede ser desde leve a severa, la decisión más importante en el manejo de neumonía es si tratar al niño ambulatoriamente o si requiere hospitalización. La OMS define a la neumonía severa como: presencia de tos o dificultad respiratoria, más uno de los siguientes: retracciones intercostales, aleteo nasal o quejido respiratorio y define a la neumonía muy severa como tos o dificultad respiratoria más alguno de los siguientes: cianosis, distrés

respiratorio severo, inhabilidad para alimentarse/intolerancia a la vía oral o letargia/pérdida del conocimiento/convulsiones (World Health Organization et al., 2014).

Sin embargo hay estudios que sugieren que con estos criterios de la OMS, se produce una sobreestimación o una subestimación de la severidad de neumonía (Hopstaken et al., 2003). La mayoría de sociedades recomiendan que todo niño con distrés respiratorio reciba manejo intrahospitalario (Bradley et al., 2011). En las últimas décadas, se han propuesto scores y guías que han demostrado ser útiles para determinar severidad de neumonía y necesidad de hospitalización o ingreso a UCI en adultos, estos no han sido validados en niños, y no consideran la edad y el desarrollo y comorbilidades de los pacientes pediátricos. Criterios validados que permitan predecir que niños con neumonía deben ser hospitalizados no existen (Delport & Brisley, 2002; Mayordomo-Colunga et al., 2009).

Sin embargo, se han estudiado ciertos síntomas y signos que predicen mortalidad, por ejemplo, se ha comprobado que lo más importante para evaluar la severidad de NAC en niños es la medición de la oxigenación, la hipoxemia está bien establecida como un factor de riesgo de mal pronóstico en niños con enfermedades respiratorias. En los países en desarrollo se ha comprobado que la saturación menor de 90% en los pacientes con neumonía no severa se asocia a falla en el tratamiento ambulatorio con amoxicilina oral (Fu et al., 2006). A nivel mundial en general se acuerda que niños con saturación menor de 90% requieren hospitalización (Brown & Dannenberg, 2002).

La presencia de cianosis denota hipoxemia severa. Una revisión sistemática de estudios publicados en países en desarrollo, reportó que la cianosis central tiene más alta especificidad para predecir hipoxemia en niños que otros signos (Ayieko & English, 2006; Demers et al., 2000).

Igualmente, una alteración moderada o severa del estado general es un factor de riesgo independiente de muerte en niños hospitalizados en países en desarrollo con enfermedades del tracto respiratorio agudo (Demers et al., 2000).

Las retracciones y el quejido respiratorio también se han comprobado como indicadores de severidad aumentada de infecciones del tracto respiratorio inferior. En niños hospitalizados en Argentina (Murtagh et al., 1993). Las retracciones sean intercostales, supraesternales o subcostales indican mayor severidad de neumonía.

La deshidratación, el vómito o inhabilidad para tomar medicación oral son factores importantes para considerar hospitalización al igual que la presencia de comorbilidades porque estas puede empeorar durante el curso de la infección neumónica y se asocian a más complicaciones (S. N. Shah et al., 2017).

Según lo descrito anteriormente, la sociedad de enfermedades infecciosas pediátricas y la sociedad torácica británica, en sus guías para el manejo de NAC, describen criterios de severidad (Tabla 6) cuya utilidad ha sido comprobada para el manejo clínico e investigación científica en niños en algunos estudios (Flood et al., 2008). Sin embargo, las guías recomiendan que estos criterios de severidad clínica, sean usados en asociación con otros hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio (Bradley et al., 2011).

Tabla 6. *Criterios clínicos de severidad de NAC en niños*

Temperatura mayor a 38.5°C
Distrés respiratorio moderado a severo
- Taquipnea
- Retracciones supraesternales, intercostales o subcostales, moderadas a severas (En <12 meses)
- Dificultad respiratoria severa (≥ 12 meses)
- Quejido respiratorio
- Aleteo nasal
- Apnea
- Disnea
Cianosis
Alteración del estado mental
Hipoxemia (Saturación <90% sostenida a aire ambiente)
Anorexia/ Signos de deshidratación en niños mayores
Taquicardia
Llenado capilar mayor de 2 segundos

Obtenida de: The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America de Bradley, J. S., Byington, C. L., Shah, S. S., Alverson, B., Carter, E. R., Harrison, C., ... Swanson, J. T., 2011. *Pediatric Community Pneumonia Guidelines*. <https://doi.org/10.1093/cid/cir531>.

Para la determinación de neumonía severa también se deben considerar las enfermedades concomitantes que predisponen a un curso de neumonía más grave, como por ejemplo, enfermedades cardiopulmonares, síndromes genéticos, trastornos neurocognitivos, o las enfermedades que pueden empeorar con la neumonía como: trastornos metabólicos, complicaciones, sospecha o confirmación de NAC por patógenos con virulencia aumentada (*S. aureus* o *S. grupo A*) o falla en la terapia antibiótica (no mejoría clínica en 48 a 72 horas) (Harris et al., 2011).

Los criterios de severidad para valorar el ingreso a UCI o a una unidad con vigilancia cardiorrespiratoria continua, basados en hallazgos, clínicos, de laboratorio y radiológicos están expuestos en la tabla 7, un criterio mayor o más de dos menores denotan neumonía severa que requiere vigilancia continua.

Tabla 7. *Criterios de severidad de neumonía para valorar ingreso a UCI*

Criterios Mayores
- Necesidad de ventilación mecánica invasiva
- Necesidad temprana de presión positiva con ventilación no invasiva
- Hipoxemia que requiere una mayor fracción inspirada de oxígeno con mayor flujo y concentración en área de cuidados generales
- Shock refractario a fluidos
Criterios Menores
- Taquipnea
- Apnea
- Aumento del trabajo respiratorio
- Relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno menor a 250
- Infiltrados que involucren varios lóbulos pulmonares
- Derrame pleural
- Hipotensión
- Enfermedades concomitantes
- Alteración del estado mental
- Acidosis metabólica inexplicable
- Score de alerta temprana pediátrica (Pediatric Early Warning Score) mayor a 6

Obtenida de: The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America de Bradley, J. S., Byington, C. L., Shah, S. S., Alverson, B., Carter, E. R., Harrison, C., Swanson, J. T., 2011. *Pediatric Community Pneumonia Guidelines*.

2.2 Proteína C reactiva.

La proteína C reactiva (PCR) es un marcador inflamatorio de fase aguda, temprano pero inespecífico. La PCR se une a polisacáridos microbianos y a ligandos expuestos en células dañadas, lleva este nombre por su capacidad de precipitar el polisacárido C del *Streptococcus pneumoniae* (Agassandian, Shurin, Ma, & Shurin, 2014). La unión de la PCR con estos sustratos mediante sus receptores Fc γ hace que sean reconocidas por el componente C1q del complemento lo que activa la vía clásica del complemento para que las partículas microbianas sean destruidas por células fagocíticas, y para aumentar la liberación de citoquinas inflamatorias, es decir forma parte del sistema inmune innato (Mold, Gewurz, & Du Clos, 1999).

Estructura.

La PCR pertenece a la familia de las proteínas pentraxinas y consiste en un arreglo cíclico de 5 subunidades idénticas llamadas protómeros, cada una tiene 2 sitios de unión para iones de calcio y una para fosfocolina, y lugares de unión para receptores de C1q y Fc γ (Agassandian et al., 2014).

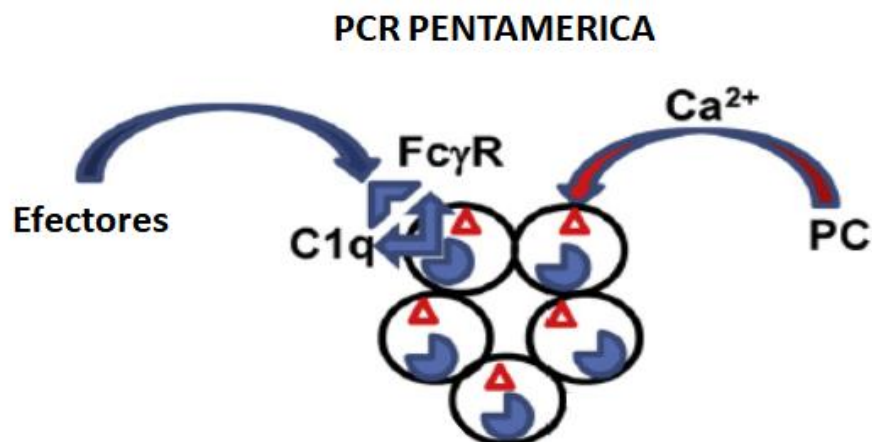


Figura 3. Características estructurales de la PCR

La PCR soluble circula en la sangre en forma de pentámero con sus subunidades arregladas en un patrón anular, cada uno de los 5 monómeros tienen un solo sitio de unión para fosfocolina y otro para unión de otros ligandos, y a lado opuesto un lugar para la unión de moléculas C1q y Fcγ R. Imagen obtenida y modificada de: C-reactive protein and lung diseases de Agassandian, M., Shurin, G. V., Ma, Y., & Shurin, M. R., 2014. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 53, 77–88. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2014.05.016>

La unión con los ligandos Fcγ resulta en la presentación de antígenos bacterianos a las células dendríticas, en la estimulación de la expresión de metaloproteínasa-1, en la regulación positiva de la expresión de citoquinas como IL-10 y en la supresión de la síntesis de IFNγ (Agassandian et al., 2014). Bajo la influencia de IL-6 e IL-1 o el FNT- α, la PCR provoca una reacción bioquímica inespecífica que causa una rápida regulación positiva de la síntesis de una variedad de proteínas en los hepatocitos (Toikka et al., 2000).

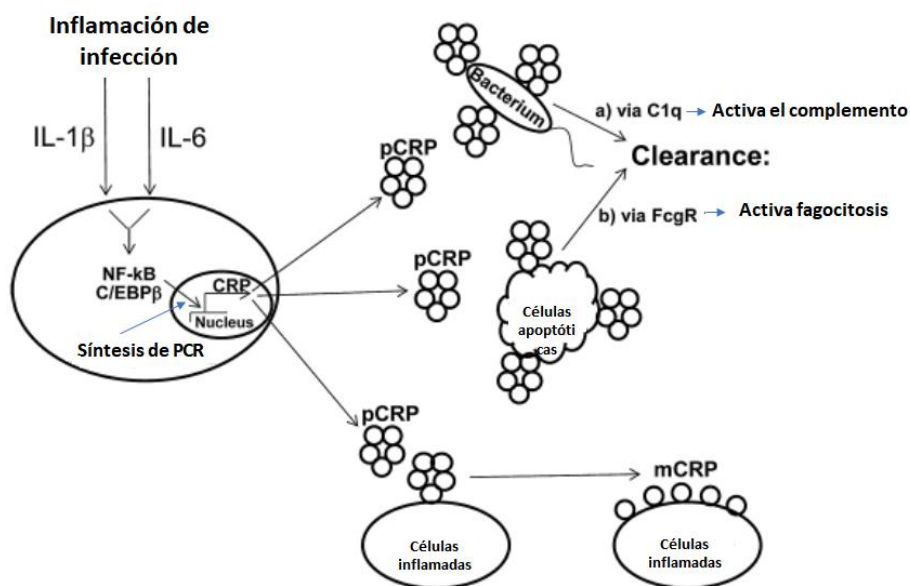


Figura 4. Síntesis y funciones de PCR.

La PCR es sintetizada en la fase aguda de infecciones bacterianas o fúngicas tras el estímulo de IL-6 e IL-1. La PCR actúa como opsonina, recubriendo las bacterias o las células apoptóticas para inducir la fagocitosis y muerte bacteriana. La interacción de PCR con la proteína del complemento C1q activa la vía clásica del complemento. La PCR también actúa como ligando de los receptores FCγ de los fagocitos. La PCR unida a un ligando puede disociarse en monómeros activos (mCPR), que modulan la inflamación activada por el complemento y activan neutrófilos y monocitos. Imagen obtenida y modificada de: C-reactive protein and lung diseases de Agassandian, M., Shurin, G. V., Ma, Y., & Shurin, M. R., 2014. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 53, 77–88. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2014.05.016>

Biología.

La PCR tiene una vida media corta, su síntesis depende de la tasa de producción incentivada por la enfermedad, en personas jóvenes sanas la concentración sérica media de PCR es de 0.8mg/l llegando a máximo 3.0 mg/l. Como consecuencia de un estímulo inflamatorio como infecciones, enfermedades autoinmunes y cardiovasculares, cáncer y sepsis, sus concentraciones pueden aumentar hasta 10,000 veces su valor normal (Krüger & Welte, 2012). La inflamación leve o infecciones virales llevan a un aumento de 10 a 40 mg/L, y la inflamación activa y la infección bacteriana pueden llevar a una regulación positiva de PCR que puede resultar en niveles mayores a 200mg/L, por lo que tiene utilidad para medir la respuesta al tratamiento en varias infecciones agudas (Chew et al., 2012).

La PCR es casi exclusivamente sintetizada por hepatocitos durante la inflamación, bajo la influencia de las citoquinas IL-6 e IL-7 y esta síntesis es estimulada sinérgicamente por IL-1 (Agassandian et al., 2014). También se han identificado fuentes adicionales de producción de PCR

que incluyen: linfocitos, monocitos, neuronas, placas ateroscleróticas y los epitelios respiratorio y renal, sin embargo, los mecanismos que regulan la síntesis en estos tejidos no se conoce (Krüger & Welte, 2012).

La síntesis de PCR empieza relativamente pronto después del estímulo inflamatorio y llega a concentraciones séricas medibles en aproximadamente 6 horas, llegando a su concentración máxima a las 48 horas, por lo que los valores de PCR en las fases iniciales de infección pulmonar pueden ser bajos (Krüger & Welte, 2012).

La vida media plasmática de la PCR es de 19 horas, el principal factor influyente de los niveles circulantes de PCR es la tasa de síntesis de la misma, consecuentemente, si el paciente recibe tratamiento efectivo para el estímulo inflamatorio, por ejemplo, usar el antibiótico correcto en neumonía, la concentración sérica de PCR va a disminuir lentamente (M Christ-Crain & Müller, 2007).

La PCR es un marcador sensible de inflamación sistémica y daño tisular, indica los procesos inflamatorios con mayor sensibilidad que otros marcadores de fase aguda como el conteo de leucocitos o velocidad de eritrosedimentación. No hay períodos circadianos de síntesis de PCR, y los hábitos de alimentación o actividad física no influyen en sus valores. La falla hepática resulta en valores alterados de PCR. En la práctica clínica se ha establecido a esta proteína como un marcador no específico de inflamación, muy utilizado a pesar de su baja sensibilidad, por sus costos moderados (Krüger & Welte, 2012).

PCR y neumonía.

Los agentes etiológicos más frecuentes de neumonía como el neumococo, *Haemophilus influenzae*, y *Mycoplasma* expresan fosforilcolina en sus superficies celulares, la PCR se une a este receptor y bloquea la unión de las bacterias a células del hospedero mediante fosforilcolina. También está implicada en la protección contra infección neumocócica invasiva por su habilidad de actuar como opsoninas y activar la vía clásica del complemento (Agassandian et al., 2014).

2.3 Procalcitonina

Biología.

La procalcitonina es una proteína precursora de la calcitonina de 116 aminoácidos, considerada una hormoquina porque es expresada clásicamente como hormona en células neuroendocrinas (Células C de la tiroides, células K del pulmón), pero si existe una estimulación inflamatoria es expresada como citoquina.

La liberación como citoquina puede ser inducida directamente por las toxinas bacterianas como lipopolisacáridos (LPS), o indirectamente por la respuesta humoral mediada por células que secretan mediadores de inflamación como IL-1 β , TNF- α , e IL-6. Las células de parénquima del hígado, pulmón, riñón, adipocitos y del musculo son la fuente principal de hormoquinas durante los procesos infecciosos al igual que los monocitos (Gilbert, 2011), más no se produce en leucocitos (característica de las hormoquinas) lo que hace que la medición de PCT sea útil incluso en pacientes con leucopenia (Becker, Nylén, White, Müller, & Snider, 2004).

Los péptidos de calcitonina tienen un origen común del gen CALC y por lo tanto tienen ciertas homologías estructurales, esto péptidos son: Procalcitonina (PCT), pre CGRP-1, adrenomedulina y amilina. La concentración de todos estos, con excepción de la amilina, aumenta durante los procesos infecciosos e inflamatorios (Krüger & Welte, 2012).

EL gen CALC-I, por dos métodos alternantes de procesamiento del RNA transcrito primario, da origen a dos péptidos maduros: la Calcitonina y el CGRP-I. Posterior a la translación del mRNA de calcitonina (CT), la procalcitonina circulante está compuesta de 116 aminoácidos y es escindida en péptidos más pequeños hasta finalmente llegar a los 32 aminoácidos de la CT madura (S. S. Shah, Florin, & Ambroggio, 2018). En la ausencia de infección, la transcripción extra-neuroendócrina del gen CALC-1 es suprimida y restringida a ser producida únicamente en las células neuroendocrinas (M Christ-Crain & Müller, 2007).

Al contrario, una infección bacteriana induce a un masivo y ubicuo aumento de la expresión del gen CALC-I y una liberación consecutiva de PCT en todos los tejidos parenquimatosos y en células diferenciadas en todo el cuerpo. Es decir, bajo circunstancias de infección el cuerpo entero puede ser visto como una glándula endócrina productora de PCT (Nijsten et al., 2000). Se ha observado que mientras más intenso es el estímulo inflamatorio existe una mayor regulación positiva de la trascripción del gen de la PCT, consecuentemente los niveles de PCT se elevan miles de veces sus valores normales en infecciones sistémicas severas con mayor exactitud diagnóstica (Morgenthaler et al., 2003).

Posterior a la invasión bacteriana el estímulo infeccioso lleva al reclutamiento de leucocitos al sitio de infección en donde inicia la reacción inflamatoria, los monocitos y macrófagos que migran desde la circulación al tejido infectado, liberan PCT de forma transitoria y en cantidades muy limitadas durante un corto periodo de tiempo, esta secreción de PCT es detectable a las 2 horas. En cambio, los productos microbianos como LPS y/o los mediadores de la inflamación como IL-1 y TNF- α hacen que se inactive rápidamente la producción neuroendocrina en células especializadas de PCT y que inicie la producción ubicua de PCT en todos los tejidos y sea liberada

a la circulación, por consiguiente las células del parénquima pulmonar, hepático, cerebral, muscular, tejido adiposo y entre otras, constituyen la mayor fuente de producción de PCT por infección, antes que los leucocitos, esta producción proveniente de células de parénquima es detectable a las 6 horas y puede ser de 10 0000 veces el valor normal de PCT, y este aumento puede durar hasta 7 días (M Christ-Crain & Müller, 2007). Consecuentemente se puede observar un aumento de las concentraciones séricas de PCT a las 2 horas y un pico a las 6 horas, el cual es más inmediato que la elevación de PCR.

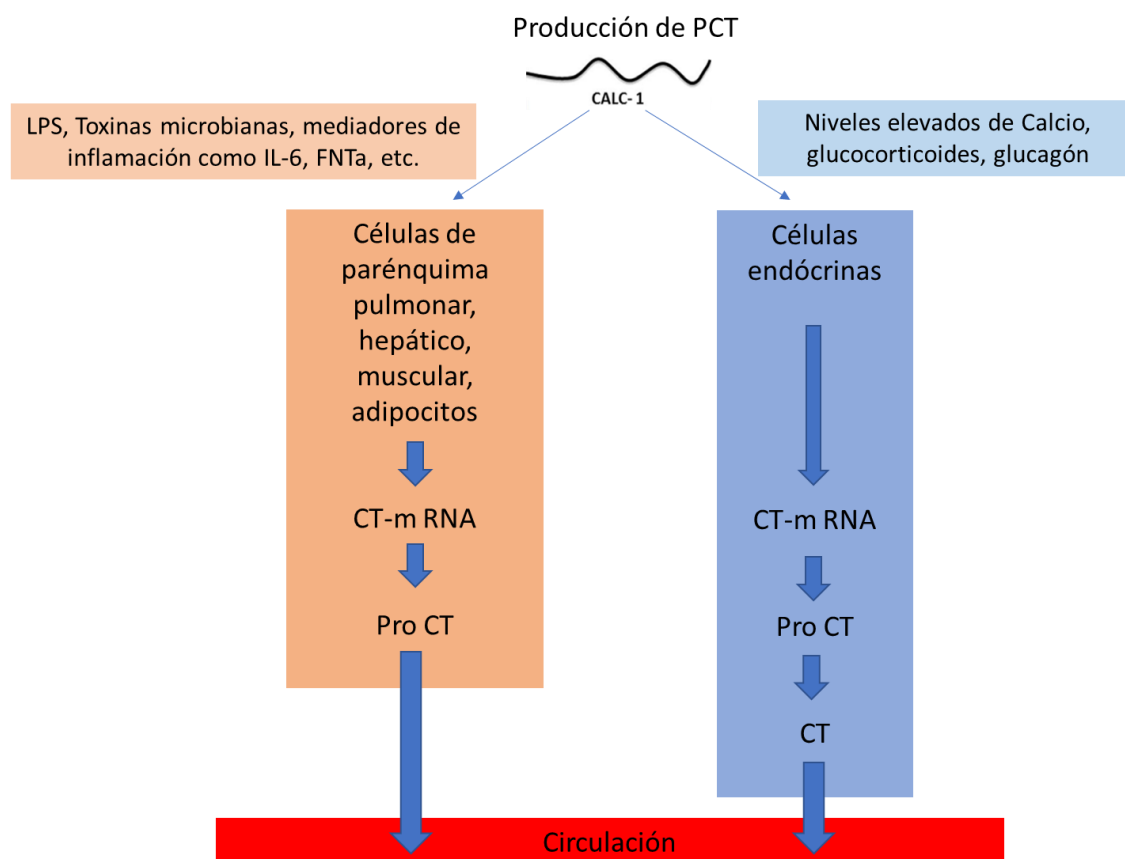


Figura 5. Producción de PCT con y sin estímulo inflamatorio.

PCT: Procalcitonina, CT-m RNA: ARN mensajero de calcitonina, Pro CT: Procalcitonina, CT: Calcitonina. Imagen obtenida y modificada de: Procalcitonin: a promising diagnostics marker for sepsis ans antibiotic therapy de Vijayan, A., Vanimaya, S., Ravindran, R., et al., 2017, Journal of intensive care.

Los niveles de PCT no se elevan en infecciones virales, porque en contraste con las infecciones bacterianas, una infección viral no lleva a un aumento ubicuo de la expresión del gen CALC-1 y un aumento consecuente de PCT, además la inducción de la síntesis de PCT puede ser atenuada por citoquinas que se liberan durante una infección viral como el IFN- γ , esto explica la mayor sensibilidad y especificidad de la PCT para el diagnóstico de infecciones bacterianas, que para

otras causas virales o no infecciosas de inflamación (Simon, Gauvin, Amre, Saint-Louis, & Lacroix, 2004).

Para la medición de PCT no se requieren procesos preanalíticos ya que es muy estable y a diferencia de otros biomarcadores inflamatorios (incluido PCR) hay estudios que muestran que la producción de PCT no disminuye por tratamiento concomitante con corticoesteroides (De Kruif et al., 2008). Adicionalmente la PCT parece tener ventaja sobre la PCR por su elevación más temprana y un mayor valor predictivo negativo como se ha demostrado en los niños con fiebre de origen desconocido y en pacientes con respuesta inflamatoria sistémica en enfermedades severas, traumas y cirugías (Galletto-Lacour, Zamora, & Gervaix, 2003).

Rol de la PCT.

En experimentos realizados en ratones se ha demostrado que la PCT actúa como un modulador que puede aumentar y amplificar la respuesta inflamatoria. Adicionalmente la PCT podría inducir la síntesis de citoquinas inflamatorias por células mononucleares periféricas (Oberhoffer et al., 1999). La PCT es un modulador de la expresión de óxido nítrico inducido por citoquinas en las células de musculo liso vascular (Simon et al., 2004). Y se ha postulado que el aumento de sus niveles plasmáticos se asocia a mayor severidad de la enfermedad porque la PCT elevada podría tener un efecto dañino tras causar un activación excesiva de la cascada inflamatoria, sin embargo esto no se ha comprobado en estudios in vivo (Hoffmann, Czechowski, Schloesser, & Schobersberger, 2002).

2.4 Asociación de PCT y PCR con severidad de neumonía

Proteína C reactiva

La neumonía inicia una respuesta inmune muy amplia, la liberación de mediadores de inflamación de las células mononucleares fagocíticas, principalmente de IL-6 es un potente inductor de síntesis de PCR, por lo que sus niveles se ven aumentados cuando existe inflamación, y son directamente proporcionales al grado de reacción inflamatoria producida por la infección (Marnell, Mold, & Du Clos, 2005)

Un estudio demostró que una PCR con un valor mayor a 40mg/L tuvo una sensibilidad de 70% y de 90% para determinar neumonía bacteriana (Flanders et al., 2004), y en otro estudio de 364 pacientes se concluyó que las concentraciones de PCR mayores a 33mg/L, en pacientes con síntomas sugestivos de NAC, permite diferenciar infección alveolar real, de otra infección respiratoria diferente a neumonía (Almirall et al., 2004).

En estudio multicéntrico de niños hospitalizados con NAC, se encontró que la PCR medida durante las primeras 24 horas de admisión se asocia significativamente con mayor duración de la fiebre y más días de hospitalización (Williams et al., 2015)

En un metaanálisis, concluyeron que los niños con concentración de PCR mayores de 40 a 60mg/L tenían más probabilidad de tener neumonía bacteriana que los niños con concentraciones menores. Los niños con clínica y hallazgos radiográficos consistentes con neumonía que tenían valores altos de PCR, tienen una probabilidad de 64% de infección bacteriana (Flood et al., 2008). Sin embargo existen otros numerosos estudios que contradicen estos resultados e indican una baja sensibilidad y especificidad de la misma para determinar etiología bacteriana de viral (Toikka et al., 2000).

Procalcitonina

Algunos investigadores reportan que los niveles de PCT se correlacionan con la severidad de enfermedad y pronóstico en NAC. Esto se ha explicado por Hoffman et Al. que encontró que la PCT aumenta la síntesis de óxido nítrico y la migración de monocitos al sitio infectado cuando es estimulada con LPS, Interferón γ y TNF- α , lo que podría tener un efecto adverso en la evolución del curso de la enfermedad por una activación excesiva de la cascada inflamatoria (Hoffmann et al., 2002)

En un estudio que incluyo 185 pacientes adultos a quienes se les midió la PCT dentro de las 24 horas del diagnóstico de NAC, se encontró que niveles más altos se correlacionaron con PSI (Índice de severidad de neumonía) con riesgos clase III, igualmente el desarrollo de complicaciones como empiema, necesidad de ventilación mecánica, shock séptico fue mayor en los pacientes que tuvieron niveles más altos de PCT (Masiá et al., 2005), y se demostró que así tengan riesgo de mortalidad bajo (PSI clase I o II) los niveles altos de PCT se asocian significativamente a etiología bacteriana. Lo que puede significar que los niveles bajos de PCT pueden indicar que es seguro evitar el inicio de antibioticoterapia (Masiá et al., 2005).

En el estudio ProCAP que hasta la fecha es el estudio más grande publicado al respecto de la asociación de PCT con NAC, en el 15% de pacientes con niveles bajos de PCT y sospecha de neumonía a quienes no se inició antibióticos por sus niveles bajos de PCT, se comprobó que tuvieron un curso de enfermedad no complicado al igual que los pacientes con niveles bajos de PCT a los que si se les administró antibioticoterapia. Debido a estos hallazgos, se recomendó que si el paciente muestra infiltrado en la RX de tórax, más síntomas respiratorios agudos y niveles repetidamente bajos de PCT, los médicos podrían considerar retrasar el inicio de antibióticos o la discontinuación rápida de los antibióticos iniciados en emergencia y buscar un diagnóstico

alternativo a neumonía bacteriana. Y al contrario en el estudio se comprobó que los niveles de PCT mayores a 0.25-0.5 ug/L apoyan el diagnóstico clínico de NAC bacteriana (M Christ-Crain & Müller, 2007).

Se ha propuesto que la PCT puede tener gran utilidad si se le une a los scores de severidad clínicos, particularmente porque puede tener un valor predictivo positivo alto de mortalidad en NAC, un estudio de cohorte multicéntrico que incluyó 1652 pacientes con NAC demostró que un nivel de PCT menor a 0.1ng/ml se asoció significativamente con menor mortalidad a 30 días a pesar de que los pacientes adultos tengan altos puntajes de PSI y CURB 65 (Huang et al., 2008).

Capítulo 2: Metodología

Objetivos

Objetivo General:

Determinar el valor pronóstico de procalcitonina y proteína C reactiva como marcadores de gravedad de neumonía adquirida en la comunidad en pacientes de entre dos meses y cinco años ingresados en el Hospital Metropolitano durante el período de enero de 2017 a mayo de 2018.

Objetivos específicos:

1. Determinar si existe asociación entre los valores de Procalcitonina y Proteína C reactiva en la admisión con neumonía severa determinada por los criterios clínicos de severidad descritos por la sociedad de enfermedades infecciosas pediátricas.
2. Establecer si los valores elevados de Procalcitonina y Proteína C reactiva al ingreso se asocian a complicaciones de neumonía adquirida en la comunidad o a requerimiento de ingreso a UCI.
3. Establecer si los valores elevados de Procalcitonina y Proteína C reactiva al ingreso se asocian a fiebre de difícil control por más de 48 horas, a mayor tiempo de requerimiento de oxígeno o a más días de hospitalización.
4. Determinar si existe asociación entre los valores elevados de Procalcitonina y Proteína C reactiva con presencia de consolidados neumónicos o infiltrado pulmonar bilateral observado en la Rx de tórax.
5. Demostrar si existe asociación entre valores elevados de Procalcitonina y Proteína C reactiva con NAC de etiología bacteriana.
6. Establecer que rangos de Procalcitonina y de Proteína C reactiva tienen mayor sensibilidad y especificidad para diagnosticar NAC severa y etiología bacteriana.

Hipótesis

- La procalcitonina y la proteína C reactiva elevadas se asocian a neumonía adquirida en la comunidad severa en niños de 3 meses a 5 años.
- La Procalcitonina y la proteína C reactiva con valores elevados se asocian a riesgo de presentar complicaciones de neumonía pediátrica.

- Los valores elevados de procalcitonina y la proteína C reactiva se asocian a mayor tiempo recuperación, mayor tiempo de requerimiento de oxígeno y a más días de hospitalización.
- La procalcitonina y la proteína C reactiva con valores mayores del rango determinado se asocian a mayor tiempo de resolución de fiebre.
- Los valores elevados de procalcitonina y la proteína C reactiva se asocian a neumonía de etiología bacteriana y permiten un diagnóstico etiológico diferencial que sirve para predecir la necesidad de antibioticoterapia.
- Un valor mayor a 0.5 ng/ml de procalcitonina y mayor a 35 mg/l de proteína C reactiva se asocian a NAC severa en niños de 3 meses a 5 años.

Justificación

A pesar de su alta incidencia, morbilidad, y mortalidad, una referencia estándar práctica y universalmente aceptada para el diagnóstico y determinación de severidad de neumonía en niños no existe. En la mayoría de los niños que llegan a la emergencia o la consulta pediátrica, una infección de tracto respiratorio inferior se manifiesta solo con fiebre, y signos y síntomas no específicos que dejan muchas veces dudoso el foco de la infección después del examen físico, y a pesar de que la mayoría de estos niños en su mayoría pueden tener una infección benigna y autolimitada, unos pocos están en riesgo de desarrollar una infección bacteriana severa por lo que el medico tradicionalmente se basa en la apariencia tóxica o no tóxica del niño, el conteo leucocitario y hallazgos radiográficos para determinar la severidad del cuadro. Sin embargo, existe evidencia que cuestiona la capacidad de dichos parámetros para identificar adecuadamente la neumonía, diferenciar las infecciones virales de las bacterianas, y predecir su curso clínico particularmente en los niños. Esta incertidumbre al respecto del diagnóstico de neumonía, y su diagnóstico diferencial de otras infecciones del tracto respiratorio ha contribuido a la sobre administración de antibióticos en niños con infecciones virales del tracto respiratorio y a una cobertura innecesaria con terapia de amplio espectro en niños con presuntas infecciones bacterianas. En la mayoría de las guías de manejo a nivel mundial recomiendan amoxicilina como tratamiento antibiótico de primera línea para neumonía no complicada, sin embargo, aproximadamente 50% de los niños reciben antibióticos de amplio espectro como terapia inicial para evitar el riesgo de complicaciones y muerte por falla en el tratamiento.

Por estas razones, se han explorado una gran variedad de marcadores biológicos que puedan ser cuantificados objetivamente y que sean de ayuda en la identificación de la gravedad de la infección en sus fases tempranas, evaluar el requerimiento de hospitalización y complementar el diagnóstico

etiológico para valorar el inicio de antibioticoterapia. De estos biomarcadores, la Procalcitonina y la proteína C reactiva han tenido una mayor efectividad para diferenciar rápidamente infecciones bacterianas de virales, restringir la duración del tratamiento antibiótico y se ha demostrado su función como indicadores tempranos de severidad y pronóstico. No obstante, aún se requiere mayor investigación para validar la utilidad diagnóstica y pronóstica de los mismos en neumonía pediátrica.

Diseño y tipo de estudio

Se realizó una cohorte retrospectiva con el objetivo de determinar el valor pronóstico de la Proteína C reactiva y de la Procalcitonina en la neumonía severa en niños de entre 2 meses a 5 años.

Tras la revisión de historias clínicas y resultados de laboratorio e imagen de los niños de entre 2 meses a 5 años admitidos en el Hospital Metropolitano con el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad durante el periodo de Enero de 2017 a Mayo del 2018 a quienes se les haya solicitado PCR y PCT en la admisión. Se realizó una clasificación en dos grupos de exposición según las concentraciones séricas de PCT y PCR, en el grupo de EXPUESTOS se incluyeron a los pacientes con valores elevados de PCR y/o de PCT. Para determinar elevación se utilizaron varios puntos de corte: PCR > 35 y > 60 mg/l, PCT > 0,5, > 1 y >2 ng/ml. En el grupo de NO EXPUESTOS fueron incluidos los pacientes con valores inferiores a los puntos de corte establecidos.

En cada grupo de exposición se evaluó la severidad del cuadro en la admisión, para lo cual se utilizaron los criterios clínicos de severidad de neumonía establecidos por la sociedad de enfermedades infecciosas pediátricas. Como parámetros de severidad radiológicos se utilizaron la presencia de consolidaciones neumónicas y/o de infiltrados en ambos campos pulmonares en la rx de tórax.

Para determinar el pronóstico de la enfermedad, se evaluó en los dos grupos: la duración de la fiebre, las horas que requirió oxígeno suplementario, la duración de la hospitalización, el desarrollo o no de complicaciones y la necesidad de ingreso a UCI.

Para realizar el análisis etiológico, se registró el microorganismo identificado en los niños a quienes se les solicitaron pruebas de identificación de patógeno (Panel respiratorio por PCR, Panel viral simple, Serología, Hisopado para influenza, Cultivo de secreción traqueal, y/o Hemocultivo) y se compararon los resultados con los valores séricos de PCR y PCT en cada grupo de exposición.

Operacionalización de variables

- **Edad:** Tiempo de existencia de alguna persona o cualquier ser animado o inanimado desde su creación hasta la actualidad.

Tipo de variable: Se recolectó como variable numérica continua y se analizó como categórica ordinal. *Indicador:* Media, desviación estándar, frecuencia absoluta, frecuencia relativa.

Escala:

1. De 2 meses a menores de 2 años
2. 2 años a menores de 5 años
3. 5 años a menores de 6 años

- **Género:** Características fenotípicas que diferencian al hombre de la mujer

Tipo de variable: Categórica dicotómica

Indicador: Frecuencia absoluta, frecuencia relativa.

Escala:

Hombre
Mujer

- **Procalcitonina al ingreso:** Biomarcador, prohormona de calcitonina, sintetizada en cantidades no detectables en personas sanas en las células C neuroendocrinas de la tiroides. Durante procesos infecciosos/inflamatorios se estimula su producción en tejidos extra tiroideos como macrófagos, monocitos y células neuroendocrinas de otros tejidos por lo que se convierte en un marcador de infección. Determinada en el hospital metropolitano mediante inmunoensayo de electro quimioluminiscencia en suero o plasma, usando el analizador automático Elecsys BRAHMS-Cobas PCT de ROCHE cuyos rangos de medición son de 0.02-100 ng/mL (mínimo y máximo rango detectable)

Tipo de variable: Se recolectó como variable numérica continua y se analizó como cualitativa ordinal *Indicador:* Mediana, Percentiles 25 y 75.

Escala:

1. Menor 0.5 ng/mL
2. Mayor o igual a 0.5 y menor de 1 ng/mL
3. Mayor o igual a 1 ng/mL y menor a 2 ng/ml
4. Mayor a 2 ng/mL

- **Proteína C reactiva al ingreso:** Proteína plasmática de fase aguda sintetizada por hepatocitos y adipocitos en respuesta citoquinas inflamatorias y es un indicador de inflamación aguda. Determinado en el hospital Metropolitano mediante Fotometría e inmunoturbidimetría con el analizador automático Cobas C 501 de ROCHE.

Tipo de variable: Se recolectó como variable numérica continua y se analizó como cualitativa ordinal *Indicador:* Mediana, Percentiles 25 y 75.

Escala: 1. Menor de 35 mg/L

2. Mayor o igual a 35 mg/L a 60 mg/L

3. Mas de 60mg/L

- **Neumonía severa:** Se considera neumonía severa si el paciente presenta 1 criterio mayor o más de 2 criterios menores (descritos en la tabla 6).

Tipo de variable: Categórica dicotómica

Indicador: Frecuencia absoluta, frecuencia relativa.

Escala: 1. Si

2. No

- **Frecuencia cardíaca en emergencia:** Numero de pulsaciones por unidad de tiempo. Expresada en pulsaciones por minuto.

Tipo de variable: Se recogieron datos como variable numérica continua y se analizó como categórica dicotómica. Se diferenció la escala según grupo de edad.

Indicador: Media, desviación estándar, frecuencia absoluta, frecuencia relativa.

Escala: 1. No taquicardia en emergencia

2. No taquicardia en emergencia

- **Frecuencia respiratoria:** Numero de respiraciones por unidad de tiempo. Expresada en respiraciones por minuto.

Tipo de variable: Se recogieron datos como variable numérica continua y se analizó como categórica dicotómica. Se diferenció la escala según grupo de edad.

Indicador: Media, desviación estándar, frecuencia absoluta, frecuencia relativa.

Escala: 1. Taquipnea

a. De 0 a 2 meses de edad: >60

b. De 2 a 12 meses: >50

c. De 1 a 5 años: >40

d. Mayores de 5 años: >20

2. No taquipnea

- **Saturación de oxígeno:** Nivel de oxigenación en la sangre, medida en porcentaje mediante pulsioximetría.

Tipo de variable: Se recogieron datos como variable numérica continua y se analizó como categórica dicotómica.

Indicador: Media, desviación estándar, frecuencia absoluta, frecuencia relativa.

Escala: 1. Saturación menor de 90%

2. Saturación mayor a 90%

- **Temperatura:** Magnitud que refleja la cantidad de calor corporal.
Tipo de variable: Se recogieron datos como variable numérica continua y se analizó como categórica dicotómica.
Indicador: Media, desviación estándar, frecuencia absoluta, frecuencia relativa.
Escala: 1. Mayor de 38.5°C
2. Menor de 38.5°C
- **Llenado capilar:** Refleja la capacidad del aparato circulatorio para restaurar la sangre al sistema capilar.
Tipo de variable: Se recogieron datos como variable numérica continua y se analizó como categórica dicotómica.
Indicador: Frecuencia absoluta, frecuencia relativa.
Escala: 1. Menor a igual a 2 segundos
2. Mayor de 2 segundos
- **Distrés respiratorio:** Leve si presenta 1 de los signos descritos en la tabla 3, Moderado si presenta 2, severo si presenta más de 2 signos.
Tipo de variable: Categórica dicotómica
Indicador: Frecuencia absoluta, frecuencia relativa.
Escala: SI, NO
- **Infiltrados que involucren varios lóbulos pulmonares:** Opacidades mal definidas, algodonosas, a menudo confluentes, con broncograma aéreo que se encuentren en más de un lóbulo pulmonar observadas en la radiografía de tórax.
Tipo de variable: Categórica dicotómica
Indicador: Frecuencia absoluta, frecuencia relativa.
Escala: SI, NO
- **Presencia de consolidación:** Opacidad densa sugestiva de neumonía observada en algún lóbulo pulmonar en la radiografía de tórax.
Tipo de variable: Categórica dicotómica
Indicador: Frecuencia absoluta, frecuencia relativa.
Escala: SI, NO
- **Estado mental alterado:** Incapacidad para responder a los estímulos verbales o físicos en una forma apropiada para el nivel de desarrollo del niño. Cualquier nivel de alteración indica severidad del cuadro. *Tipo de variable:* Categórica dicotómica
Indicador: Frecuencia absoluta, frecuencia relativa.

Escala: SI, NO

- **Comorbilidades:** Ocurrencia simultánea de dos o más enfermedades en una misma persona. Determinante de severidad de neumonía.

Tipo de variable: Categórica dicotómica

Indicador: Frecuencia absoluta, frecuencia relativa.

Escala: SI, NO

- **Diagnóstico secundario o enfermedad aguda concomitante:** Enfermedad aguda que se presenta simultáneamente con el trastorno primario.

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Indicador: Frecuencia absoluta, frecuencia relativa.

Escala: SI, NO

- **Criterios mayores de severidad:** Determinados por la guía de manejo de neumonía de la sociedad de infecciones pediátricas. Si tiene 1 o más de los criterios descritos en la Tabla 6 se considera neumonía severa.

Tipo de variable: Categórica nominal

Indicador: Frecuencia absoluta, frecuencia relativa.

Escala: 1. Un criterio

2. Dos o más criterios

- **Complicaciones:** Agravamiento de una enfermedad o de un procedimiento médico con una patología intercurrente. Se valoró las complicaciones que haya presentado durante la hospitalización.

Tipo de variable: Categórica dicotómica

Indicador: Frecuencia absoluta, frecuencia relativa.

Escala: SI, NO

- **Ingreso a UCI:** Si el paciente fue ingresado a la unidad de cuidados intensivos durante hospitalización.

Tipo de variable: Categórica dicotómica

Indicador: Frecuencia absoluta, frecuencia relativa.

Escala: SI, NO

- **Uso de antibioticoterapia:** Si el paciente recibió antibioticoterapia durante hospitalización.

Tipo de variable: Categórica dicotómica

Indicador: Frecuencia absoluta, frecuencia relativa.

Escala: SI, NO

- **Antibioticoterapia administrada:** Antibiótico que paciente recibió durante hospitalización.
Tipo de variable: Categórica nominal
Indicador: Frecuencia absoluta, frecuencia relativa.
Escala: Nombre de Antibiótico utilizado.
- **Microorganismo identificado:** Agente patógeno que se haya identificado durante hospitalización si se solicitó alguna de las pruebas microbiológicas que se realizan en el laboratorio del hospital.
Tipo de variable: Categórica nominal
Indicador: Frecuencia absoluta, frecuencia relativa (porcentajes).
Escala: 1. Bacterias típicas
2. Bacterias atípicas
3. Virus
4. Virus múltiples
5. Mixtas
6. No identificado
7. No se solicita prueba de identificación de patógeno
- **Método de identificación de microorganismo:** Solicitado en emergencia o durante hospitalización. *Tipo de variable:* Categórica nominal
Indicador: Frecuencia absoluta, frecuencia relativa (porcentajes).
Escala: 1. Panel respiratorio por PCR
2. Panel viral simple
3. Serología
4. Hisopado por influenza
5. Cultivo de secreción traqueal
6. Hemocultivo
7. Otros
- **Duración de la fiebre:** La resolución de la fiebre se usa como determinante de respuesta al tratamiento, si paciente persiste realizando picos febriles por más de 48 horas se considera señal de mal respuesta a la terapia administrada.
Tipo de variable: Categórica dicotómica
Indicador: Frecuencia absoluta, frecuencia relativa.
Escala: 1. Fiebre por menos de 48 horas
2. Fiebre por más de 48 horas

- **Tiempo de requerimiento de oxígeno:** Horas que el paciente haya requerido oxígeno suplementario para poder saturar más de 90%.

Tipo de variable: Numérica continua

Indicador: Mediana, percentiles 25 y 75.

Escala: Horas que requirió oxígeno

- **Duración de hospitalización:** Días que paciente haya permanecido hospitalizado desde el día que ingresó a emergencia.

Tipo de variable: Numérica continua

Indicador: media, desviación estándar

Escala: Número de días de hospitalización

Muestra

El universo espacial fueron todos los niños diagnosticados con neumonía adquirida en la comunidad admitidos en la unidad de pediatría del Hospital Metropolitano durante el período de Enero de 2017 a Mayo de 2018, se registraron en total 787 pacientes.

La población objetivo fue la compuesta por todos los niños de entre 2 meses a 5 años de edad, admitidos en la unidad de Pediatría del hospital Metropolitano durante el periodo de tiempo mencionado, con el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, los cuales fueron 744.

Se revisaron los resultados de laboratorio de toda la población objetivo y se tomó como muestra a todos los niños a quienes se les haya solicitado Proteína C reactiva y Procalcitonina en la admisión, tras lo cual se obtuvo una muestra final **total de 314 pacientes**.

Calculo del tamaño de la muestra:

Se utilizó la aplicación STAT CALC del programa estadístico EPI INFO para el cálculo del tamaño de la muestra en estudios de cohorte, según los siguientes parámetros:

- Intervalo de confianza del 95%
- Potencia estadística del 80%
- Ratio de expuestos y no expuestos de 1:1
- Se tomó como proporción esperada de evento adverso (Neumonía severa) en el grupo de no expuestos (PCR y/o PCT bajas) 20% para PCT y 28% para PCR.

Estos datos se basaron en 2 estudios:

1. La proporción de PCT se obtuvo de un estudio que analizó la concentración sérica de PCT en 532 niños diagnosticados con neumonía que participaron en el estudio EPIC

(Etiology of Pneumonia in the Community) de la CDC, y su objetivo fue determinar la asociación de concentraciones bajas de PCT con neumonía no severa, en el cual se encontró que 20% de los niños con valores de PCT menor de 0.5 ng/ml tuvieron neumonía severa que requirió ingreso a UCI (Stockmann et al., 2018).

2. La proporción de PCR se obtuvo de un estudio similar que analizó los valores de PCR de 687 niños, con el objetivo de determinar el valor diagnóstico de PCR para neumonía severa en el cual se encontró que 28% de niños con valores de PCR menores de 20mg/L tuvieron neumonía severa (Koster et al., 2013)

Con los parámetros descritos y seleccionando el método de Fleiss con corrección de continuidad se obtuvo un tamaño muestral mínimo total de 88, con 44 en cada grupo de expuestos y no expuestos para los niños que se les haya pedido PCT y con 30 en cada grupo de expuestos y no expuestos para los niños que se les haya pedido PCR.

Este cálculo se realizó para determinar una muestra valida mínima, no obstante, se tomaron todos los casos de la población objetivo encontrados, con los cuales se superaron adecuadamente los valores muestrales mínimos calculados.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- ✓ Pacientes de entre 2 meses y 5 años
- ✓ Pacientes que hayan sido diagnosticados con neumonía adquirida en la comunidad, y exista un registro claro de la realización del diagnóstico por el médico tratante basado en parámetros clínicos, de laboratorio y radiológicos.
- ✓ Pacientes a quienes se les haya solicitado PCR y PCT en la emergencia, que se hayan realizado los exámenes únicamente en el laboratorio del Hospital Metropolitano, y cuyos resultados estén registrados en la página web de resultados de laboratorio del hospital y en la historia clínica.
- ✓ Pacientes cuya historia clínica completa, este registrada en el sistema GEMA del hospital metropolitano y se disponga evidencia la evolución completa del cuadro hasta la resolución del mismo.

Criterios de exclusión

- ✗ Pacientes cuya medición de PCR y PCT haya sido realizada en otros laboratorios o no se encuentre un registro claro de los resultados.
- ✗ Pacientes cuyo diagnóstico de neumonía haya sido dudoso.

- ✗ Pacientes en los que no fue posible verificar la evolución completa del cuadro hasta su resolución porque no hubo un registro adecuado, solicitó alta voluntaria o fue transferido a otro hospital.

Recolección de datos

Los datos fueron recogidos mediante la revisión de registros de historias clínicas en el sistema de información médica GEMA usado en el hospital metropolitano y la revisión de resultados de laboratorio reportados en la página web del hospital.

Análisis de datos

El análisis y procesamiento de datos se realizó utilizando el software estadístico SPSS versión 25 y EPI INFO versión 7.2.1.

Para el análisis descriptivo, se comprobó la normalidad de los datos de cada variable con las pruebas Kolmogórov-Smirnov (KS), coeficientes de asimetría y curtosis.

- Las variables cuantitativas con distribución normal son expuestas en el trabajo con su media y desviación estándar, su significancia fue determinada usando la prueba paramétrica T de student.
- Las variables cuantitativas sin distribución normal son expuestas con la mediana y los percentiles 25 y 75, su significancia se evaluó con el valor de P determinado usando la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.
- Las variables cualitativas son expuestas con las frecuencias absolutas y frecuencias relativas (porcentajes) observados en cada grupo.

Para el análisis bivariado se realizó tablas de contingencia y se calculó como medida de asociación el riesgo relativo (RR). Como medida de significación se utilizaron el intervalo de confianza del RR y el valor de ji-cuadrado con su valor de P.

En todas las pruebas de significancia utilizadas, se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Para el análisis de la utilidad de la PCT y PCR como pruebas diagnósticas, se realizaron curvas ROC (Receiver operating characteristic o curvas de rendimiento diagnóstico) con el programa SPSS versión 25. La utilidad se determinó con el cálculo de las áreas bajo la curva y su significancia se comprobó con el valor de P e intervalos de confianza.

Se utilizó el programa estadístico Med Calc para determinar los rangos de PCR y PCT con mayor sensibilidad y especificidad (calculando del índice de Youden), los valores predictivos negativos y positivos, y las razones de verosimilitud.

Para determinar cuál de los dos biomarcadores investigados (PCR vs PCT) tiene mejor rendimiento diagnóstico, se compararon estadísticamente las áreas bajo la curva obtenidas y se comprobó la significancia de la comparación utilizando los métodos descritos por Hanley y McNeil (Hanley & McNeil, 1982), para lo cual también se utilizó el programa Med Calc.

Aspectos bioéticos

En el presente estudio no se trabajó con sujetos humanos. Se realizó únicamente la revisión de historias clínicas facilitados por la unidad de expedientes del hospital Metropolitano, después de haber obtenido todas las autorizaciones pertinentes para tal actividad en mencionada institución, cumpliendo todos los requisitos en cuanto a confidencialidad de la información y guardando la identidad de los pacientes mediante la codificación de su registro en la base de datos.

Capítulo 3: Resultados

1. Análisis descriptivo

1.1 Características generales de los grupos

En el presente estudio se incluyeron 314 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. La media de edad de los niños fue de 2.6 años siendo 51.6% varones y 48.4% mujeres. Se clasificó a los pacientes en 3 grupos de edad y se encontraron: 115 (36.6%) menores de 24 meses, 178 (56.7%) niños de entre 2 y 5 años y 21 (6.7%) mayores de 5 años.

Utilizando los criterios clínicos de las guías de NAC de la sociedad de enfermedades infecciosas pediátricas (Bradley et al., 2011) se determinó que 192 niños (61.1%) tuvieron neumonía severa al ingreso, y 122 (38.9%) tuvieron neumonía no severa, sin embargo todos los niños requirieron admisión hospitalaria por el conjunto de hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio valorados en emergencia.

Los valores de PCR y PCT no siguieron parámetros de normalidad, por lo que se realizó su análisis con medianas y usando la prueba U de Mann Whitney como medida de significancia. La mediana de los valores séricos de PCR fue de 20.05mg/L (Percentil 25: 7.12, Percentil 75: 55.8) con valores mínimos y máximos de 0.30 mg/L y 487.8 mg/L respectivamente. La mediana de los valores séricos de PCT fue de 0.25 ng/ml (P25: 0.11, P75: 0.68) con valores mínimos y máximos de 0.02ng/ml y 260 ng/ml respectivamente (Tabla 8).

Los valores de PCT, en los pacientes con neumonía severa tuvieron una mediana de 0.27 (P25=0.12- P75=0.9), mayor que en los pacientes con neumonía no severa cuya mediana fue de 0.19 (P25=0.8- P75=0.46), con un valor de P de 0.01, lo que hace la diferencia estadísticamente significativa, demostrando que los pacientes con neumonía severa tienen valores de PCT significativamente más altos. Con respecto a la PCR, su mediana en los pacientes con neumonía severa fue mayor que en los pacientes con neumonía no severa, siendo estas 21.5 (P25=7.4- P75=66.02) vs 18.5 (P25=5.8- P75=46.8) respectivamente, sin embargo, se obtuvo un valor de P de 0.216 por lo que esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

La frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno y temperatura siguieron los parámetros de distribución normal, los pacientes con neumonía severa tuvieron medias de frecuencia cardiaca y respiratoria por edades mucho más altas que los pacientes con neumonía no severa. Las medias elevadas de frecuencia cardíaca en niños con neumonía severa fueron

estadísticamente significativas solo en el grupo de pacientes menores de 2 años ($p= 0.041$). La elevación de Frecuencia respiratoria fue significativa tanto en el grupo de menores de 2 años (Valor de $P= 0.001$), como en el grupo de entre 2 y 5 años de edad ($p= 0.005$) con neumonía severa.

Los pacientes con neumonía severa tuvieron una saturación media en emergencia mucho más baja ($83.55\% \pm 6.4$) que los pacientes con neumonía no severa ($89.94\% \pm 3.17$), esta diferencia fue estadísticamente significativa con un valor de P de 0.000.

En la admisión 117 (37.3%) niños tuvieron fiebre de más de 38.5° . Durante la hospitalización, 70 (22.3%) pacientes tuvieron fiebre por más de 48 horas a pesar de tratamiento con antitérmicos intravenosos. La media de temperatura en pacientes con neumonía severa fue significativamente mayor con aproximadamente 1°C a la temperatura media de los pacientes con neumonía no severa ($p = 0.005$).

Los días de hospitalización y las horas de requerimientos de oxígeno no cumplieron parámetros de normalidad. Los niños con neumonía severa tuvieron una mediana de hospitalización de 4 días ($P25=3$ - $P75=5$), siendo mayor que la mediana de los niños con neumonía no severa que fue solo de 2.5 días ($P25=2$ - $P75=3$). Los niños con neumonía severa tuvieron más horas de requerimiento de oxígeno con una mediana de 48 horas ($P25=24$ - $P75=96$) mientras que los niños con neumonía no severa tuvieron una mediana de requerimiento de oxígeno de solo 4 horas ($P25=0$ - $P75=24$) con significancia estadística por un valor de p de 0.000 tanto en días de hospitalización como en horas requerimientos de oxígeno.

Tabla 8. Características generales de los grupos

Característica		Neumonía severa (n=192)	Neumonía no severa (n=122)	
		<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
Grupos de edad	Menores de 2 años (n=115)	69 (35.4%)	47 (38.5%)	
	De 2 años a 5 años (n=178)	108 (56.33%)	70 (57.4%)	
	Mayores de 5 años (n=21)	16 (8.3%)	5 (22.3%)	
Sexo	Femenino (n=152)	96 (50%)	56 (54.1%)	
	Masculino (n=162)	96 (50%)	66 (54.1%)	
Llenado capilar	Menor de 2 segundos	146 (76%)	112 (91.8%)	
	3 segundos o más	46 (24%)	10 (8.2%)	
Cianosis	No presente	156 (81.3)	117 (95.9%)	
	Presente	36 (18.8%)	5 (4.1%)	
Alteración del estado mental	Sin alteración	122 (63.3%)	107 (87.7%)	
	Con alteración	70 (36.5%)	15 (12.3%)	
Hiporexia/Deshidratación	No deshidratación	69 (35.9%)	65 (53.3%)	
	Deshidratación	123 (64.1%)	57 (46.7)	
Distrés respiratorio	Sin distrés o distrés leve	87 (45.3%)	109 (89.3%)	
	Moderado o severo	105 (54.7%)	13 (10.7%)	
		Media ± DS	Media ± DS	Valor de p (t de student)
Frecuencia respiratoria (RPM)	Menores de 2 años (n=115)	38.87 ± 13.5	31.77 ± 7.31	0.001
	De 2 años a 5 años (n=178)	31.96 ± 9.49	28.21 ± 7.02	0.005
	Mayores de 5 años (n=21)	30.19 ± 9.74	25.8 ± 26.77	0.340
Frecuencia cardíaca (LPM)	Menores de 2 años (n=115)	157.22 ± 22.05	148.94 ± 19.57	0.041
	De 2 años a 5 años (n=178)	149.55 ± 20.88	137.66 ± 19.53	0.731
	Mayores de 5 años (n=21)	137.25 ± 25.24	140.8 ± 26.77	0.789
Saturación de oxígeno (%)		83.55 ± 6.4	89.94 ± 3.17	0.000
Temperatura (°C)		38.19 ± 1	37.8 ± 0.96	0.005

	<i>Mediana (P25- P75)</i>	<i>Mediana (P25, P75)</i>	<i>Valor de p (U de Mann Whitney)</i>
Valor de PCR (mg/L)	21.5 (7.4- 66.02) Moda= 0.40 Vmin=0.30, Vmax=487.8	18.5 (5.8-46.8) Moda= 0.70 Vmin=0.30, Vmax=209.9	0.216
Valor de PCT (ng/ml)	0.27 (0.12-0.9) Moda= 0.12 Vmin=0.02, Vmax=260	0.19 (0.8-0.46) Moda= 0.07 Vmin=0.02, Vmax=260	0.001
Días de hospitalización	4 (3-5) Moda=4 Vmin=1, Vmax=24	2.5 (2-3) Moda=2 Vmin=1, Vmax=6	0.000
Horas de requerimiento de Oxígeno	48 (24-96) Moda=48 Vmin=0, Vmax=528 (22días)	4 (0-24) Moda=0 Vmin=0, Vmax=96 (4días)	0.000

Los datos de las variables con distribución normal son presentados como promedios \pm desviaciones estándar o número de pacientes (porcentaje). Las variables sin distribución normal son presentadas como medianas (25-75 percentiles). El nivel de significancia del valor de P es de 0.05. Se resaltan con celeste las asociaciones significativas. Vmin: Valor mínimo, Vmax: Valor máximo. Elaborado por la autora.

Se encontraron 49 niños (15.6%) que además de su diagnóstico primario de NAC tuvieron otra patología aguda secundaria, que determinaba un foco infeccioso concomitante. De estos diagnósticos secundarios, los más frecuentes fueron las enfermedades respiratorias, se presentaron 12 casos de niños con sinusitis aguda más 6 casos de pansinusitis aguda, 17 niños con otitis media aguda, 2 casos que presentaron cuadros de laringotraqueitis aguda, 2 con mastoiditis aguda y 4 niños con conjuntivitis.

La patología gastrointestinal más frecuente fue la enfermedad diarreaica aguda que se presentó adicional a neumonía en 4 casos. Se encontró 1 caso de un niño con adenitis mesentérica. Con respecto a infecciones de vías urinarias, se presentaron 4 niños que además de los síntomas respiratorios refirieron sintomatología urinaria y tuvieron crecimiento de E. Coli BLEE en los urocultivos.

Se realizó Rx de Tórax en todos los niños del estudio, 95% tuvieron hallazgos radiográficos consistentes con neumonía, se reportaron 80 pacientes con infiltrados en ambos campos pulmonares y 41 con consolidaciones neumónicas.

De todos los niños, 23 (7.3%) tuvieron alguna complicación secundaria a su cuadro de neumonía, de los cuales 18 pacientes requirieron ingreso a UCI. 14 niños tuvieron necesidad temprana de ventilación a presión positiva no invasiva y 6 niños requirieron ventilación mecánica invasiva. Las complicaciones más frecuentes fueron insuficiencia respiratoria aguda que se presentó en 8 pacientes y la necesidad de oxígeno domiciliario en 8 casos que fueron dados de alta tras más de 8 días de intento de destete. 3 niños tuvieron derrame pleural, uno de los cuales también presentó absceso pulmonar, neumotórax y absceso subcutáneo y otro caso además del derrame presentó insuficiencia respiratoria aguda, paquipleuritis y enfisema. Dos niños con insuficiencia respiratoria aguda presentaron síndrome bronquial obstructivo y 1 niño realizó una convulsión febril. 2 niños tuvieron sepsis, uno de los cuales falleció con shock séptico tras presentar además insuficiencia respiratoria aguda y atelectasia apical derecha, este caso era un niño de 1 año 7 meses con PCI, el otro caso de fallecimiento fue un niño de 5 meses que presentó insuficiencia respiratoria aguda e hipertensión pulmonar con osteogénesis imperfecta como patología de base. En total hubo dos fallecimientos durante el periodo estudiado.

29 niños (9.2%) tuvieron una comorbilidad crónica compleja entre las que se encontraron 4 niños con PCI (Uno de los cuales fallece), 3 niños con síndrome de Down (que presentaban también cardiopatías congénitas), 7 niños con cardiopatías congénitas (CIA, CIV, PCA), 4 niños con Leucemia linfocítica aguda, 7 casos de niños con epilepsia asociada a hidrocefalia o PCI. Se encontró 1 niño con síndrome de Dandy Walker, 1 caso con síndrome de Otahara, 1 caso de osteogénesis imperfecta (Fallece), y un caso de escoliosis congénita severa que causaba tórax restrictivo e hipertensión pulmonar. Todos los niños con las comorbilidades mencionadas tuvieron neumonía severa y cuatro requirieron ingreso a UCI.

1.2 Etiología

De los 314 niños ingresados con neumonía adquirida en la comunidad, se solicitó uno o más pruebas de investigación de agente etiológico a 240 niños. Se clasificó a los patógenos en: etiología viral que representó el 29% de los casos, etiología bacteriana típica 0.6%, bacteriana atípica 2.5%, virales múltiples 18.2%, mixta viral-bacteriana 1.6% y bacteriana múltiple 0,6% de los casos. No se solicitó ninguna prueba de identificación etiológica en el 23.6% de los pacientes y no se logró identificar el patógeno en 23.9% de los casos.

Pruebas utilizadas

Se usaron 6 métodos de identificación de microorganismos, El método más utilizado fue el Panel Respiratorio Film Array por PCR (Reacción en cadena de polimerasa) que se solicitó a 123 niños, esta es una prueba realizada en plasma con un equipo automatizado que utiliza reactivos para realizar la extracción de ácidos nucleicos de 17 virus respiratorios y 3 bacterias con una sensibilidad de 84.5% (IC: 79.2, 88.6) y una especificidad de 100% (IC: 96.2, 100) aprobada por la FDA (Popowitch, O'Neill, & Miller, 2013). La segunda prueba más utilizada fue el panel viral simple que utiliza la misma técnica en plasma y sirve para detectar 4 virus: Adenovirus, Influenza A, Influenza B y Virus sincitial respiratorio, este se solicitó a 92 niños, el tercer método diagnóstico más frecuente fue la prueba de hisopado nasofaríngeo para identificar Influenza A e Influenza B que se utilizó en 9 niños. Se realizó pruebas de serología para identificación de IgG e IgM de bacterias atípicas a 12 pacientes. Se solicitó hemocultivos a 168 niños. Se realizó cultivo de secreción traqueal a 2 niños y cultivo de secreción interlobular a un paciente.

Etiología viral.

Se identificó uno o más virus en 148 niños, en 91 casos se idéntico solo un virus como patógeno único y en 57 casos se encontraron múltiples virus. El VSR fue el más frecuente, se identificó en 62 de los pacientes, seguido de Rinovirus 1, 2, 3, y 4 que se identificaron en 32, 33, 28 y 21 pacientes respectivamente. Se identificó Influenza A en 28 pacientes, Metapneumovirus en 18 y Adenovirus 1 y 2 en 16 y 14 pacientes respectivamente.

Los menos frecuentes fueron los virus Parainfluenza 1, 2, 3, y 4 que se encontraron en 6, 1, 5, y 4 pacientes respectivamente, Enterovirus 1, 2, 3, y 4 se encontraron en 8, 6, 1 y 1 pacientes respectivamente. Se identificaron 3 casos de Influenza B, y 9 infecciones por Coronavirus.

Las infecciones virales múltiples más frecuentes fueron las de los 4 tipos de Rinovirus presentes en 27 pacientes, se identificaron los 2 tipos de Adenovirus 1 y 2 en 14 pacientes, el virus que más frecuentemente se identificó junto a otros virus fue el VSR, que se asoció en 5 casos con Rinovirus, en 3 casos con Adenovirus, en 3 casos con Metapneumovirus y en casos únicos con Parainfluenza y Enterovirus. Hubo dos casos en los que se hallaron 3 tipos virus diferentes.

Tabla 9. *Virus identificados en orden de frecuencia*

Virales	Número de veces identificados	Porcentajes
VSR	62	21.08%
Rinovirus 2	33	11.22%
Rinovirus 1	32	10.88%
Rinovirus 3	28	9.52%

Influenza A	28	9.52%
Rinovirus 4	21	7.14%
Metapneumovirus	18	6.12%
Adenovirus 1	16	5.44%
Adenovirus 2	14	4.76%
Enterovirus 1	8	2.72%
Enterovirus 2	6	2.04%
Parainfluenza 1	6	2.04%
Parainfluenza 3	5	1.7%
Parainfluenza 4	4	1.36%
Coronavirus OC43	3	1.02%
Coronavirus NL63	3	1.02%
Influenza B	3	1.02%
Enterovirus 3	1	0.34%
Enterovirus 4	1	0.34%
Parainfluenza 2	1	0.34%
Coronavirus HKU1	1	0.34%

Elaborado por la Autora.

Tabla 10. *Infecciones virales múltiples en orden de frecuencia*

Virales múltiples	Casos
Rinovirus 1,2,3,4	27
Adenovirus 1,2	14
Metapneumovirus + Rinovirus	5
VSR + Rinovirus	5
Adenovirus + Rinovirus	4
Influenza A + VSR	3
Influenza A + Rinovirus	3
VSR + Metapneumovirus	3
VSR + Adenovirus	3
Rinovirus + Enterovirus	3
VSR + Coronavirus	2
VSR + Parainfluenza	1
VSR + Enterovirus	1
Parainfluenza + Coronavirus	1
Parainfluenza + Rinovirus	2
Influenza A + Parainfluenza	2
Coronavirus + Rinovirus	1
Enterovirus + Coronavirus	1
Adenovirus + Enterovirus + Rinovirus	1
Metapneumovirus + Rinovirus + Enterovirus	1

Elaborado por la Autora.

Etiología bacteriana.

Se tomaron hemocultivos previos al inicio de antibioticoterapia a 168 niños, de los cuales 2 resultaron positivos para *Streptococcus pneumoniae*. De los niños que requirieron ingreso a UCI, a dos se les realizó cultivo de secreción traqueal, en los cuales se obtuvo crecimiento positivo para *Haemophilus influenzae* y otro para *Pseudomona* (siendo este, el mismo caso del niño cuyo hemocultivo resultó positivo para *Streptococcus pneumoniae*). Solo a 1 niño se le realizó cultivo de secreción interlobular de pulmón en el que se obtuvo crecimiento de *Bacillus licheniformis*. Se identificaron 13 casos de neumonía bacteriana atípica por *Mycoplasma Pneumoniae*.

Los dos niños con hemocultivo positivo para *Streptococcus pneumoniae* presentaron infecciones bacterianas mixtas ya que en 1 se identificó por serología *Mycoplasma* y en el otro se identificó *Pseudomona* en el cultivo de secreción traqueal.

Tabla 11. Bacterias identificadas en orden de frecuencia

Bacteriana	Número de veces identificadas
Mycoplasma	13
Estreptococo pneumoniae	3
Haemophilus	1
Bacillus licheniformis	1
Pseudomona	1

Elaborado por la Autora.

Infecciones Mixtas.

Se encontraron 5 casos de infecciones mixtas bacterianas y virales, la bacteria atípica *Mycoplasma* se encontró asociada en casos únicos con Rinovirus, Parainfluenza, Metapneumovirus y Adenovirus. En el paciente en el que se identificó *Bacillus licheniformis* en el cultivo de secreción, se identificó también Metapneumovirus en el panel respiratorio.

Tabla 12. *Infecciones mixtas*

Mixtas	Número de veces identificadas
Mycoplasma + Rinovirus	1
Mycoplasma + Parainfluenza	1
Mycoplasma + Metapneumovirus	1
Mycoplasma + Adenovirus	1
Bacillus licheniformis + Metapneumovirus	1

Elaborado por la Autora.

Tabla 13. Etiología según grupos de edad

Grupo de edad	Virus	<i>Nº de casos</i>	Bacterias	<i>Nº de casos</i>	Bacterias atípicas	<i>Nº de casos</i>
Menores de 24 meses	VSR	25	S. pneumoniae	1	Mycoplasma	1
	Rinovirus	17	Pseudomona	1		
	Influenza A	10				
	Parainfluenza	5				
	Enterovirus	4				
	Metapneumovirus	3				
	Adenovirus	2				
	Influenza B	1				
	Coronavirus	1				
De 2 a 5 años	VSR	36	S. pneumoniae	1	Mycoplasma	11
	Adenovirus	13	B.licheniformis	1		
	Influenza A	12				
	Metapneumovirus	14				
	Parainfluenza	10				
	Rinovirus	11				
	Enterovirus	4				
	Coronavirus	6				
Mayores de 5 años	Influenza A	6	Haemophilus	1	Mycoplasma	1
	Rinovirus	6				
	VSR	1				
	Metapneumovirus	1				
	Parainfluenza	1				
Adenovirus	1					

Elaborado por la Autora.

1.3 Antibioticoterapia

Se administró antibioticoterapia a 249 niños, 43 pacientes recibieron Oseltamivir por presentar neumonía por influenza, 23 de los cuales también recibieron antibioticoterapia conjunta por inicio empírico previo al diagnóstico de influenza o por sospecha de infección mixta. No se administró ningún tipo de terapia antibiótica ni antiviral a 45 niños.

177 niños recibieron tratamiento con un solo antibiótico. 45 recibieron 2 antibióticos y 4 recibieron 3 antibióticos diferentes.

Los antibióticos más frecuentemente utilizados fueron las cefalosporinas de segunda generación, la más utilizada fue ceftriaxona administrada a 93 niños como antibiótico único, seguida de cefuroxima que se inició en 41 niños.

Se administró Claritromicina como antibiótico único a 19 niños, y junto a ceftriaxona a 20 niños. En 6 de los pacientes que recibieron claritromicina se identificó *Mycoplasma*, en el resto, se inició esta medicación por sospecha de posible etiología bacteriana atípica. Se inició Azitromicina en dos niños en los que también se identificó *Mycoplasma*.

Se administró Ampicilina + sulbactam a 16 niños y Amoxicilina+ Acido clavulánico a 4 niños. 4 pacientes recibieron vancomicina, 3 de los cuales ingresaron a UCI.

Las cefalosporinas de tercera generación que se utilizaron fueron Cefpodoxima administrada a 5 niños y cefotaxima a 2 niños.

De los niños 149 niños en los que no se identificó patógenos o no se solicitaron pruebas de etiología, se administró antibioticoterapia a 122, por sospecha de posible etiología bacteriana por clínica, hallazgos radiológicos o leucocitosis con neutrofilia. 8 tuvieron otro foco infeccioso bacteriano secundario al foco neumónico como otitis o sinusitis por lo que se inició antibioticoterapia. Los 27 niños restantes no recibieron antibioticoterapia por criterio médico de posible etiología viral.

De los 148 niños en los que se identificó etiología viral, se inició antibioticoterapia en 89. 14 tenían un diagnóstico secundario que requería antibioticoterapia, en 13 se inició antibioticoterapia por la presencia de comorbilidades crónicas complejas que los hacían susceptibles de sobreinfección bacteriana y el resto recibió antibioticoterapia por sospecha de posible infección mixta.

Tabla 14. Antimicrobianos utilizados

Antibiótico único	Número de Pacientes
Ceftriaxona	93
Cefuroxima	41
Claritromicina	19
Ampicilina/sulbactam	13
Amoxicilina/Ac.clavulánico	3
Azitromicina	3
Cefepime	2
Clindamicina	1
Cefpodoxima	1
Cefotaxima	1
Dos antibióticos	
Ceftriaxona + claritromicina	20
Ceftriaxona + vancomicina	4
Ceftriaxona + cefuroxima	6
Ceftriaxona + cefpodoxima	3
Ceftriaxona + clindamicina	2
Claritromicina + cefuroxima	2

Ceftriaxona + Ampicilina/sulbactam	1
Ceftriaxona + ciprofloxacino	1
Ceftriaxona + Amikacina	1
Ceftriaxona + Amoxicilina/Ac.clavulánico	1
Amp/sulb + cefotaxima	1
Amoxi/ac.clavulánico + Claritromicina	1
Cefotaxima + vancomicina	1
Tres antibióticos	
Ceftriaxona + vancomicina + cefepime	1
Cefuroxima + vancomicina + clindamicina	1
Ceftriaxona + vancomicina + cefpodoxima	1
Ceftriaxona + claritromicina + clindamicina	1
Antibiótico + antiviral	
Ceftriaxona + Oseltamivir	10
Cefuroxima + Oseltamivir	4
Claritromicina + Oseltamivir	2
Ampicilina/Sulbactam + Oseltamivir	1
Ceftriaxona + claritromicina + Oseltamivir	3
Ceftriaxona + vancomicina + Oseltamivir	2
Claritromicina + Cefpodoxima + Oseltamivir	1
	Total: 249
No antibiótico- Ni antiviral	
	45
Solo Oseltamivir	
	20
	Total: 314

Elaborado por la Autora

1.4 Comparación de los valores de PCR y PCT

Usando el coeficiente de correlación de Pearson, los valores séricos de PCR y PCT tuvieron una correlación lineal ($r=0.62$, $p=0.000$) es decir los valores séricos de PCR y PCT tuvieron un mismo patrón de aumento.

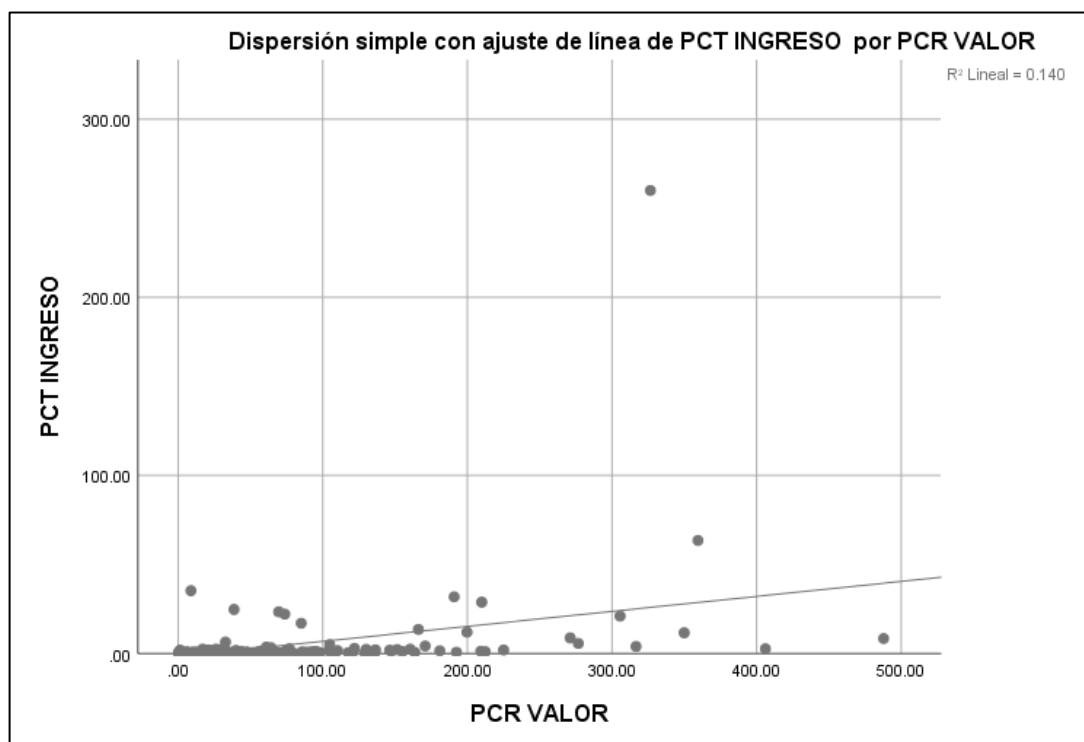


Figura 6. Correlación de Pearson entre los valores séricos de PCT y PCR. Elaborado por la autora.

1.5 Comparación descriptiva de variables con los valores séricos de PCR y PCT

Para evaluar el valor pronóstico que tienen la PCR y la PCT para determinar severidad de NAC se compararon sus valores séricos con variables que determinan la gravedad del cuadro que son: presencia de fiebre por más de 48 horas, hospitalización por más de 7 días, más de 120 horas de requerimiento de Oxígeno, desarrollo de complicaciones, ingreso a UCI y presencia de consolidados e infiltrado bilateral en la Rx de tórax.

Se considera un cuadro neumónico severo si la fiebre no cede en 48 horas a pesar de la administración de antitérmicos intravenosos (Williams et al., 2015), en el presente estudio se encontraron 70 niños que tuvieron fiebre de difícil control por más de 48 horas. Las medianas de los valores de PCR y PCT fueron significativamente más altas en estos niños siendo 32.25 (P25: 9.32-P75: 99.10) y 0.33 (P25:0.12-P75:1.34) respectivamente, en comparación a los niños cuya fiebre cedió en menos de 48 horas cuyos valores séricos de PCR fueron 18.3 (P25:6.35- P75:46.47) y de PCT 0.23 (P25:0.10- P75:0.61), esta diferencia tuvo un valor de P de 0.015 en la PCR y de

0.029 para la PCT, lo que significa que los valores elevados de PCR y PCT en la emergencia se asocian significativamente con fiebre de difícil control por más de 48 horas.

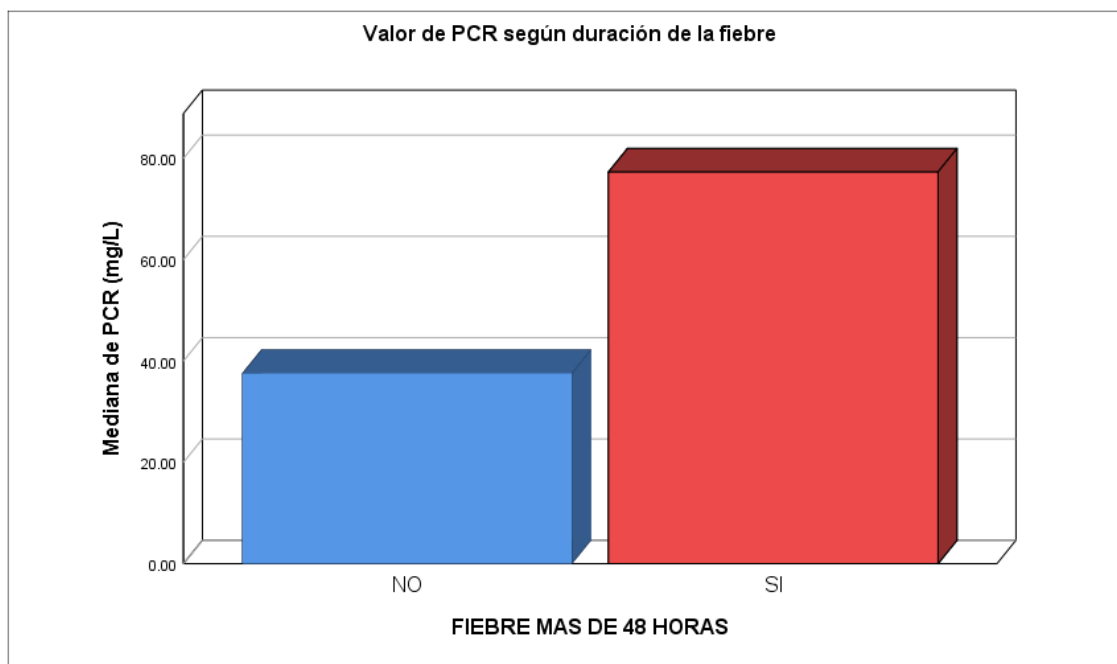


Figura 7. Elevación de PCR en fiebre de difícil control. Elaborado por la autora

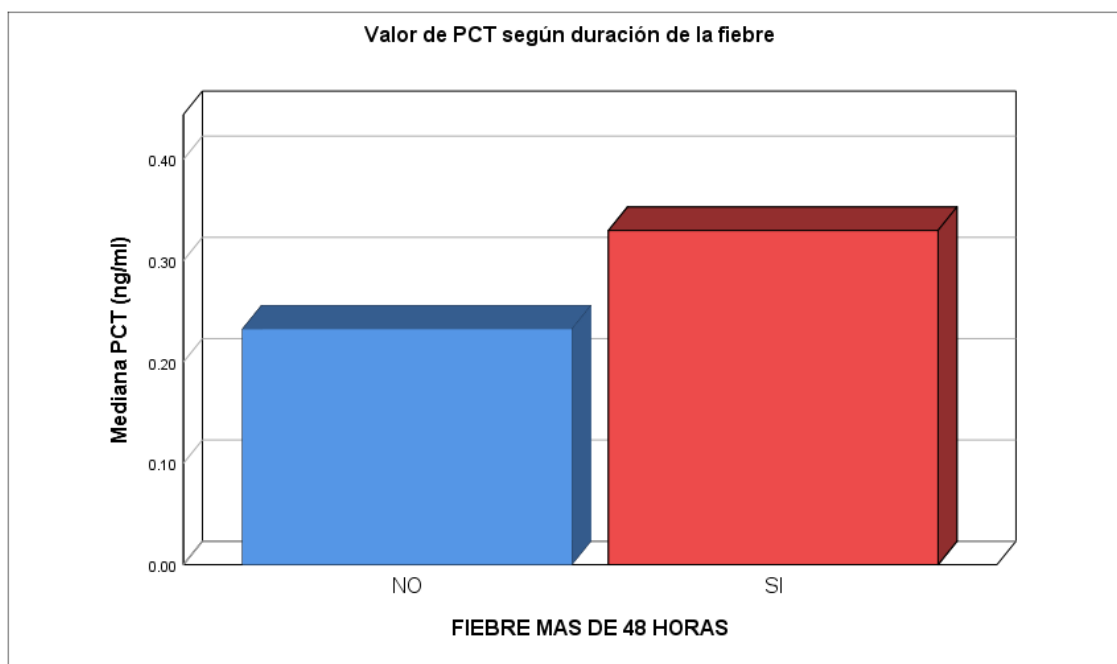


Figura 8. Elevación de PCT en fiebre de difícil control. Elaborado por la autora.

La mediana de PCT fue mayor en los niños que requirieron ingreso a UCI, sin embargo, esta asociación tuvo un valor de P no significativo de 0.30. Los que 3 niños que ingresaron a UCI y se identificó etiología bacteriana tuvieron medianas de PCT y PCR de 2.4 (P25: 1.5 P75:no) y 130 (p25: 1.5 P75:no) respectivamente, siendo estas mucho más altas que las medianas de los niños ingresados a UCI en los que se identificó etiología viral que fueron de PCT 0.16 (p25: 0.09, p75: 0.60) y de PCR 17.05 (P25: 6.1, P75: 48.6). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas únicamente para la PCT que tuvo un valor de P de 0.04, la P de PCR tuvo un valor de 0.3. Es decir, los niños que ingresaron a UCI por NAC de etiología bacteriana tuvieron una PCT sérica significativamente más elevada que los niños que ingresaron por NAC de etiología viral.

Los niños que tuvieron complicaciones severas como muerte, sepsis, derrame pleural, empiema, enfisema, y atelectasias tuvieron medianas de PCT y PCR mayores que los niños sin complicaciones. Esta elevación fue significativa para PCR con un valor de P de 0.05. La PCT no tuvo una elevación estadísticamente significativa en los niños con complicaciones.

Los niños que requirieron oxígeno por más de 120 horas (5 días) tuvieron valores séricos de PCT y PCR ligeramente más elevados que los niños que requirieron oxígeno por menos de 5 días, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Tampoco se encontraron valores de PCR o de PCT significativamente más altos en los niños que estuvieron más de 7 días hospitalizados

En cuanto a hallazgos radiográficos, se encontró que las medianas de los valores de PCR y PCT en los niños que tuvieron consolidados en la Rx de tórax fueron mucho más elevadas que los niños sin consolidación. La mediana de PCR fue de 76.90 (P25: 21.1- P75: 191.6) y en la PCT fue de 0.86 (P25: 0.15 - P75: 3.54) en los niños con consolidados mientras que en los niños que no se observó consolidados fueron de 17.6 (P25: 5.4- P75: 44) en la PCR y 0.22 (0.10-0.54) en la PCT, estas diferencias fueron estadísticamente significativas con un valor de P de 0.000.

Los niños en los que se observó infiltrado bilateral igualmente tuvieron valores séricos de PCR y PCT más altos, no obstante, esta elevación no fue estadísticamente significativa (Valor de P= 0.10).

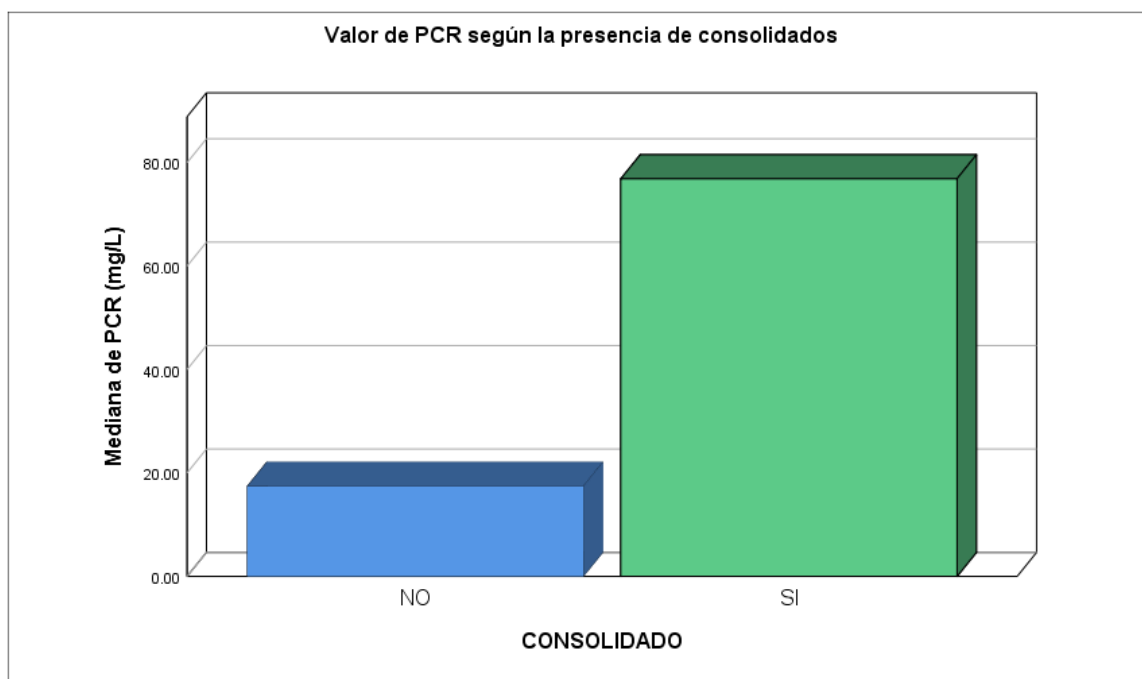


Figura 9. Elevación del valor de PCR con la presencia de consolidación. Elaborado por la autora.

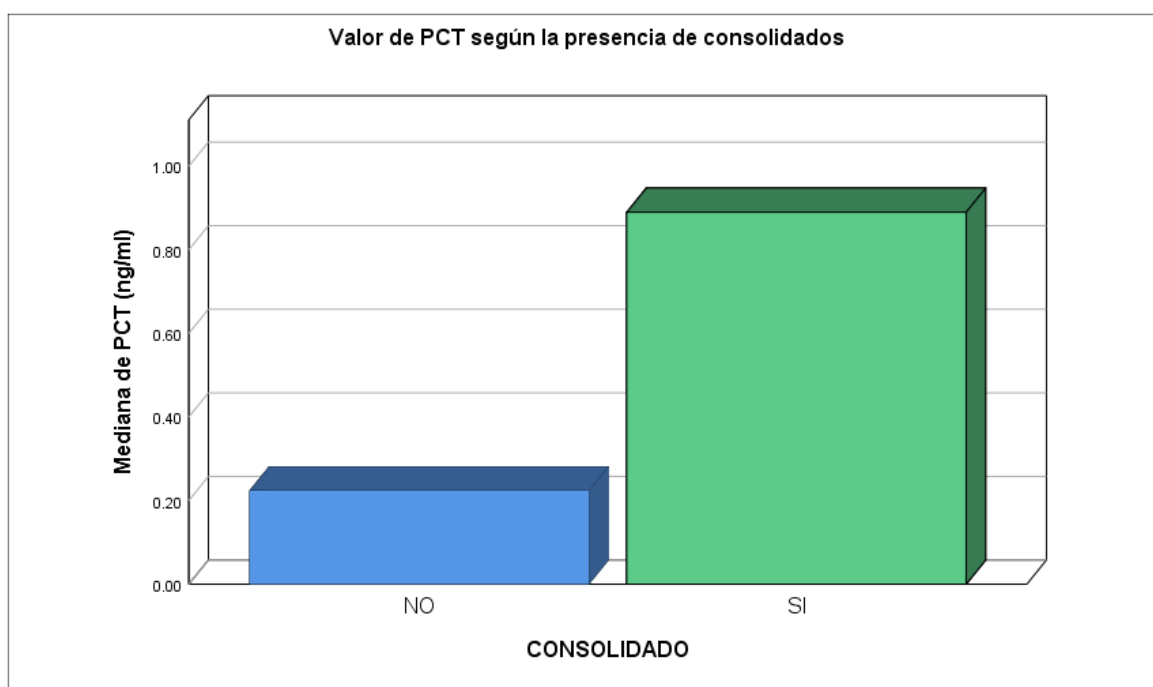


Figura 10. Elevación de PCT con la presencia de consolidación. Elaborado por la autora.

Tabla 15. Comparación de variables de severidad con valores séricos de PCR y PCT

		PCR		PCT	
		Mediana (P25- P75)	Valor de P	Mediana (P25- P75)	Valor de P
Fiebre	< 48 horas (n=244)	18.3 (6.35-46.47)	0.015	0.23 (0.10-0.61)	0.029
	≥ 48 horas (n=70)	32.25 (9.32-99.10)		0.33 (0.12-1.34)	
Días de hospitalización	< 7 días (n=289)	20.1(7.35-56.2)	0.794	0.25 (0.10-0.65)	0.481
	≥ 7 días (n=25)	18.6 (3.4-60.90)		0.25 (0.12-1.28)	
Horas de Requerimiento de O2	< 120 horas (n=259)	20 (7.30-56.90)	0.779	0.24 (0.10-0.68)	0.33
	≥ 120 horas (n=35)	21.4 (5.60-51)		0.27 (0.12-0.68)	
Ingreso a UCI	No Requiere (n=296)	20 (6.77-55.47)	0.735	0.24 (0.10-0.64)	0.301
	Requiere ingreso a UCI (n=18)	20.70 (9.10-71.02)		0.39 (0.13-1.15)	
Complicaciones severas	No complicación (n=291)	19.95 (7.1-54.3)	0.05	0.24 (0.11-0.65)	0.17
	Complicación (n=8)	100.85 (8.8-297.9)		0.76 (0.11-2.5)	
Hallazgos radiográficos					
Consolidación	Si (n=41)	76.90 (21.1-191.6)	0.000	0.86 (0.15-3.54)	0.000
	No (n=273)	17.6 (5.4-44)		0.22 (0.10-0.54)	
Infiltrado bilateral	Si (n=80)	29.65 (8.9-66.02)	0.122	0.32 (0.12-0.71)	0.100
	No (n=234)	18.5 (4.8-52.1)		0.23 (0.09-0.66)	

El nivel de significancia del valor de P es de 0.05. Se resaltan con celeste las asociaciones significativas. Elaborado por la autora.

Para determinar la capacidad de la PCR y de la PCT para distinguir etiología bacteriana de viral, se compararon sus valores en los niños en los que se identificó etiología viral con los de etiología bacteriana típica o atípica.

Los niños en los que se identificó etiología bacteriana típica o atípica tuvieron valores de PCR y PCT significativamente más altos que los niños con neumonía viral, con un valor de P de 0.016 para PCR y de 0.011 para PCT. La elevación fue igualmente significativa en los niños en los que

se obtuvo crecimiento bacteriano positivo en el hemocultivo tanto para PCR como para PCT con valor de P de 0.020 y de 0.05 respectivamente.

Tabla 16. Valores de PCR y PCT según hallazgos etiológicos

		PCR		PCT	
		Mediana (P25- P75)	Valor de P	Mediana (P25- P75)	Valor de P
Etiología	Viral (n=148)	16.9 (4.45-38.75)	0.016	0.18 (0.10-0.46)	0.011
	Etiología bacteriana típica o atípica (n=17)	47.5 (12.35-131.9)		0.56 (0.13-1.56)	
Hemocultivo	Positivo (n=3)	130 (Vmin: 77.3- V.max: 406.1)	0.020	2.4 (Vmin: 0.46- V.max: 2.64)	0.05
	Negativo (n=165)	21.7 (5.80-66.10)		0.26 (0.11-0.88)	

El nivel de significancia del valor de P es de 0.05. Se resaltan con celeste las asociaciones significativas. V.min: Valor mínimo. V.máx: Valor máximo Elaborado por la autora.

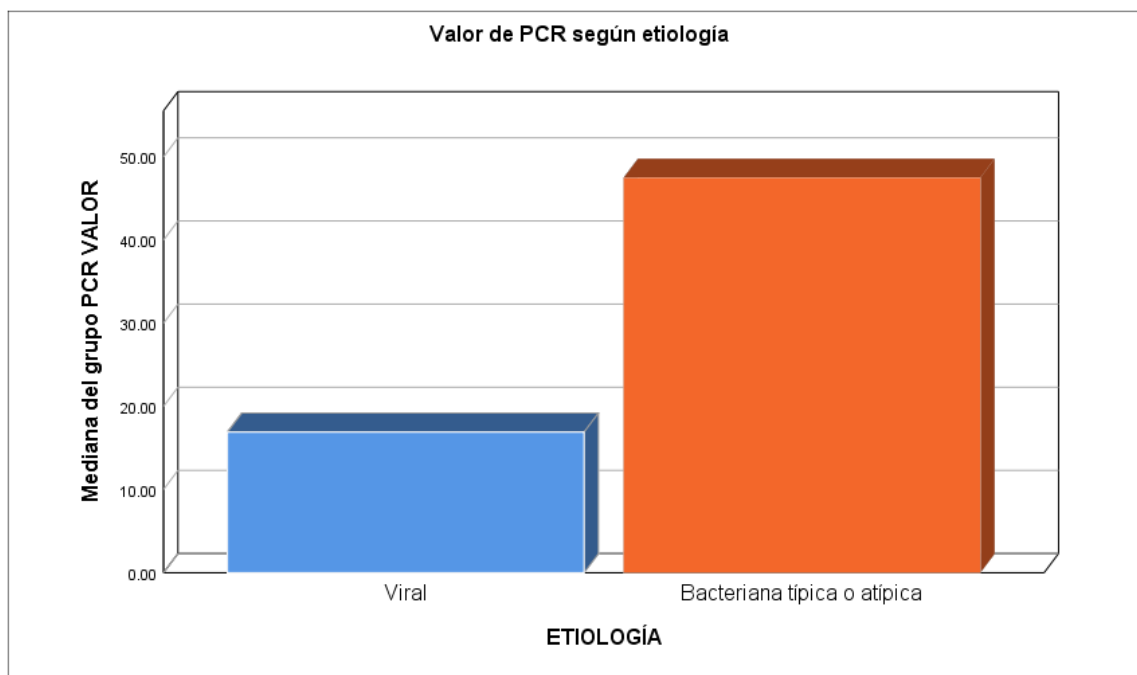


Figura 11. Elevación de PCR en etiología bacteriana. Elaborado por la autora.

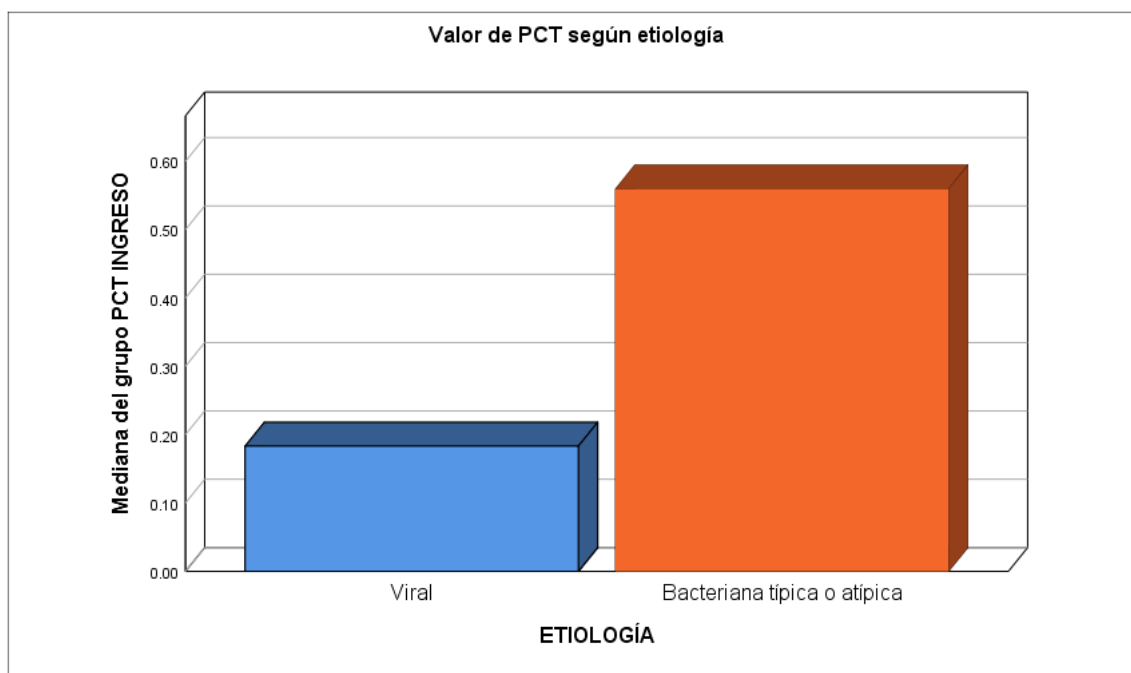


Figura 12. Elevación de PCT en etiología bacteriana. Elaborado por la autora.

Adicionalmente se encontró que los niños en los que se encontró un foco infeccioso adicional al foco neumónico (Por ejemplo: Sinusitis aguda, otitis media, EDA, IVU) tuvieron valores de PCR y PCT mayores a los valores de los niños que no tuvieron otro foco infeccioso, y esta diferencia fue estadísticamente significativa con valores de P de 0.003 para PCR y de 0.002 para PCT.

Tabla 17. Valores de PCR y PCT en pacientes con foco infeccioso adicional al neumónico

		PCR		PCT	
		Mediana (P25-P75)	Valor de P	Mediana (P25-P75)	Valor de P
Otro foco infeccioso (Diagnóstico secundario)	Si (n=49)	33.3 (12.73-95.7)	0.003	0.59 (0.13-1.55)	0.002
	No (n=265)	18.6 (5.4-45.6)		0.22 (0.10-0.55)	

El nivel de significancia del valor de P es de 0.05. Se resaltan con celeste las asociaciones significativas
Elaborado por la autora.

2. Análisis bivariado

El límite superior normal de PCT sérica sugerido por el fabricante de la prueba utilizada en este estudio es de 0.5ng/ml. Se utilizó este valor como punto de corte para determinar PCT elevada (grupo de exposición), al igual que 1.0 ng/ml sugerido por Moulin et al. (Moulin et al., 2001) y de 2.0 ng/ml sugerido por Toikka et al. (Toikka et al., 2000) y Prat et al. (Prat et al., 2003).

Para determinar PCR elevada (grupo de exposición), se utilizó como punto de corte 35mg/L sugerido por Don et al. (Don et al., 2007) y de 60mg/l sugerido por Toikka et al. (Toikka et al., 2000).

2.1 Asociación de niveles de PCR y PCT elevados con neumonía severa

Los pacientes con PCT elevada demostraron una asociación de riesgo significativa con la presencia de neumonía severa, desde el mínimo punto de corte (PCT > 0.5), con un RR de 2.2, IC 95%: 1.31-3.70, $\chi^2=9.2$, $p= 0.002$, el riesgo relativo fue el mismo con el máximo punto de corte (PCT > 2).

Es decir, se evidenció que los niños con niveles de PCT desde > 0.5ng/ml tienen un riesgo 2 veces mayor de desarrollar de neumonía severa que los niños con valores de PCT < a 0.5ng/ml.

Con respecto a la asociación con PCR, a pesar de que porcentualmente son más los pacientes con neumonía severa cuyos valores de PCR superan los dos puntos de corte (PCR > 35 y PCR > 60), no se encontró una asociación de riesgo estadísticamente significativa.

Tabla 18. Frecuencia de Neumonía severa en los grupos con y sin PCR y PCT elevadas

NEUMONÍA SEVERA							
	NO	SI	Total	X ²	P	RR	IC 95%
PCR < 35	84 (41.2%)	120 (58.8%)	204	1.3	0.25	1.32	0.81-2.14
PCR > 35	38 (34.5%)	72 (65.5%)	110				
PCR < 60	90 (40.9%)	143 (59.1%)	242	1.87	0.17	1.476	0.84-2.57
PCR > 60	23 (31.9%)	49 (68.1%)	72				
PCT <0.5	95 (44.6%)	118 (55.4%)	213	9.2	0.002	2.20	1.31-3.70
PCT >0.5	27 (26.7%)	74 (73.3%)	101				
PCT <1	105 (41.3%)	148 (58.5%)	253	3.84	0.049	1.23	1.02-1.48
PCT > 1	17 (28.3%)	44 (72.1%)	61				

PCT < 2	115 (40.8%)	167 (59.2%)	282	4.32	0.038	2.45	1.02-5.87
PCT > 2	7 (21.9%)	25 (78.1%)	32				

Se muestran las tablas de contingencia con los grupos de expuestos (PCR y PCT elevadas) establecidos con cada punto de corte (PCR > 35 y > 60 y PCT > 0.5, > 1, > 2). El nivel de significancia del valor de P es de 0.05. Se resaltan con celeste las asociaciones significativas. X2: Chi cuadrado, RR: Riesgo relativo, IC: Intervalo de confianza. Elaborado por la autora.

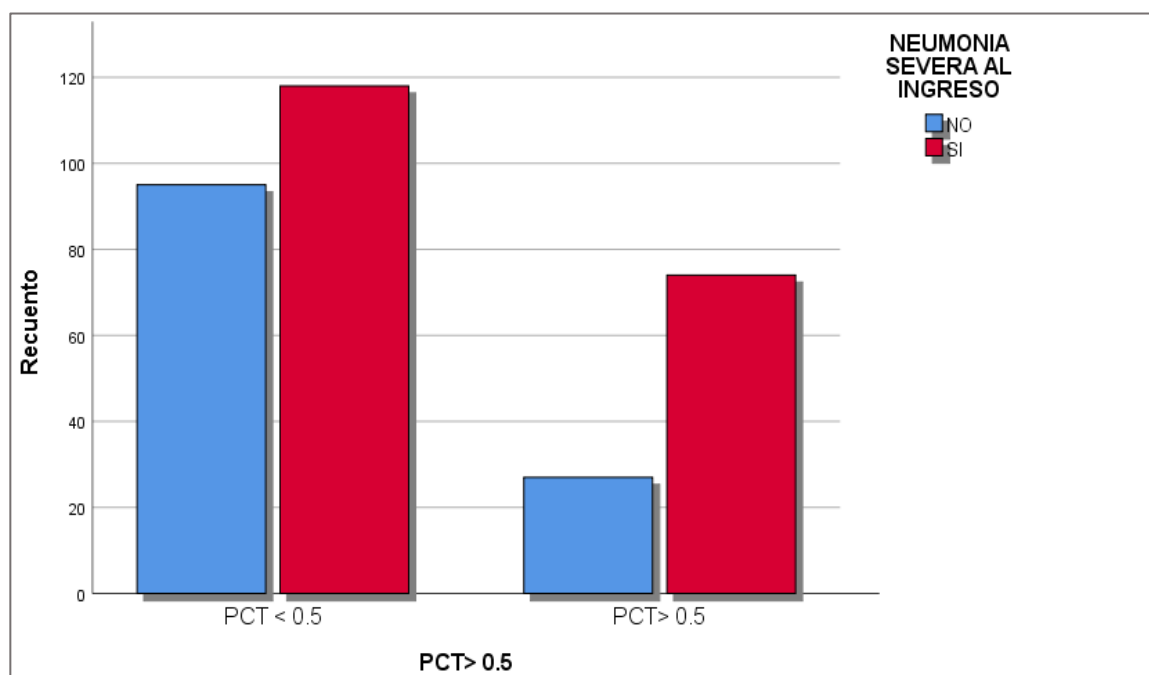


Figura 13. Relación entre niveles de PCT con neumonía severa. Elaborado por la autora.

2.1 Asociación de niveles de PCR y PCT elevados con gravedad y pronóstico de neumonía

Los valores elevados de PCR (PCR > 35 y PCR > 60) y de PCT (PCT > 0.5, PCT > 1 y PCT > 2) se asociaron significativamente con fiebre por más de 48 horas. Esta asociación con PCR > 35mg/l presentó un RR de 1.93 con IC95%: 1.12-3.32, $x^2= 5.8$, $p=0.016$. Con una PCR > 60mg/L el RR aumentó a 2.5 con IC95%: 1.42-4.54, $x^2 10.29$, $p=0.001$.

Similarmente con un valor de PCT > 0.5ng/ml se encontró una asociación significativa con un RR de 1.8 (IC95%:1.05-3.16, $x^2= 4.71$, $p=0.03$). Este riesgo aumento a 2.7 (IC95%:1.25-5.79, $x^2= 6.91$, $p=0.009$) cuando la PCT fue mayor a 2 mg/ml. Por lo tanto, se evidencia que el riesgo de que el paciente presente fiebre de difícil control por más de 48 horas sube aproximadamente a la mitad cuando el valor de PCR aumenta de más de 35 mg/L a más de 60 mg/L, o cuando la PCT sube de más 0.5 a más de 2 ng/ml.

Tabla 19. Frecuencia de Fiebre de más de 48 horas en los grupos con y sin PCR y PCT elevadas

FIEBRE							
	< 48 horas	≥ 48 horas	Total	X2	P	RR	IC 95%
PCR < 35	167 (81.9%)	37 (18.1%)	204	5.805	0.016	1.93	1.12-3.32
PCR > 35	77 (70%)	33 (30%)	110				
PCR < 60	198 (81.8%)	44 (18.2%)	242	10.29	0.001	2.5	1.42-4.54
PCR > 60	46 (63.1%)	26 (36.1%)	72				
PCT <0.5	173 (81.2%)	40 (18.8%)	213	4.71	0.03	1.8	1.05-3.16
PCT > 0.5	71 (70.1%)	30 (29.7%)	101				
PCT <1	203 (80.2%)	50 (19.8%)	253	4.81	0.028	1.98	1.06-3.67
PCT > 1	41 (67.2%)	20 (32.8%)	61				
PCT < 2	225 (79.8%)	57 (20.2%)	282	6.91	0.009	2.7	1.25-5.79
PCT > 2	19 (59.4%)	13 (40.6%)	32				

Se muestran las tablas de contingencia con los grupos de expuestos (PCR y PCT elevadas) establecidos con cada punto de corte (PCR > 35 y > 60 y PCT >0.5, > 1, > 2). El nivel de significancia del valor de P es de 0.05. Se resaltan con celeste las asociaciones significativas. X2: Chi cuadrado, RR: Riesgo relativo, IC: Intervalo de confianza. Elaborado por la autora.

Otra asociación de riesgo importante que se encontró significativa fueron los valores elevados de PCR y PCT con la presencia de consolidados en la Rx de tórax. La PCR > a 35 mg/l se asoció a consolidación con un RR de 3.45 (IC95: 1.75-6.8, x2: 13.96, p=0.000) y este riesgo aumentó a 7.51 (IC95: 3.72-15.15, x2: 38.62, p=0.000) cuando el punto de corte de PCR fue > 60mg/l. Es decir, el riesgo de que el paciente tenga consolidación cuando tiene la PCR de más de 35 mg/ml es 3 veces mayor que en los niños con niveles inferiores de PCR, y este riesgo se duplica cuando tiene una PCR de más de 60 mg/l.

Igualmente, la PCT > a 0.5 ng/ml se asoció significativamente a consolidación con un RR de 4.5 (IC95: 2.29-9.11, x2: 21.105, p=0.000), y este riesgo se duplicó a 8.1 (IC95: 3.69-18.10, x2: 34.09, p=0.000) cuando el valor de PCT fue > 2 ng/ml.

Tabla 20. Frecuencia de consolidación en los grupos con y sin PCR y PCT elevadas

CONSOLIDACIÓN							
	NO	SI	Total	X2	P	RR	IC 95%
PCR < 35	188 (92.2%)	16 (7.8%)	204	13.96	0.000	3.45	1.75-6.80
PCR > 35	85 (77.3%)	25 (22.7%)	110				
PCR < 60	226 (93.4%)	16 (6.6%)	242	38.62	0.000	7.51	3.72-15.15
PCR > 60	47 (65.3%)	25 (34.7%)	72				
PCT <0.5	198 (93%)	15 (7%)	213	21.105	0.000	4.576	2.29-9.11
PCT > 0.5	75 (74.3%)	26 (25.7%)	101				
PCT <1	231 (91.3%)	22 (8.7%)	253	21.82	0.000	4.75	2.3-9.53
PCT > 1	42 (68.9%)	19 (31.1%)	61				
PCT < 2	255 (90.7%)	26 (9.3%)	281	34.093	0.000	8.173	3.69-18.10
PCT > 2	18 (54.5%)	15 (45.5%)	33				

Se muestran las tablas de contingencia con los grupos de expuestos (PCR y PCT elevadas) establecidos con cada punto de corte (PCR > 35 y > 60 y PCT >0.5, > 1, > 2). El nivel de significancia del valor de P es de 0.05. Se resaltan con celeste las asociaciones significativas. X2: Chi cuadrado, RR: Riesgo relativo, IC: Intervalo de confianza. Elaborado por la autora.

Los resultados de la asociación de niveles elevados de PCR y PCT con otras variables que determinan gravedad de NAC como hospitalización por más de 7 días, requerimiento de Oxígeno suplementario por más de 5 días, e ingreso a UCI no demostraron asociaciones de riesgo significativas.

La asociación de niveles elevados de PCT y PCR con la presencia de complicaciones severas (muerte, sepsis, derrame pleural, enfisema, atelectasias y empiema) tuvo una asociación de riesgo significativa para PCT cuando el valor es > a 1ng/ml. La PCR elevada no presentó una asociación de riesgo significativa con complicaciones.

Tabla 21. Frecuencia de presentación de complicaciones en los grupos con y sin PCT elevadas

COMPLICACIONES							
	NO	SI	Total	X2	P	RR	IC 95%
PCT <0.5	209 (98.1%)	4 (1.9%)	213	1.19	Fisher 0.27	2.1	0.5-8.7
PCT > 0.5	97 (97.5%)	4 (4%)	101				
PCT <1	249 (98.4%)	1 (1.9%)	253	4.9	Fisher 0.049	4.36	1.06-17.99
PCT > 1	57 (93.4%)	4 (6.6%)	61				

PCT < 2	276 (98.2%)	5 (1.8%)	281	6.35	Fisher 0.041	5.5	1.2- 24.25
PCT > 2	30 (90.9%)	3 (2.5%)	33				

Se muestran las tablas de contingencia con los grupos de expuestos (PCT elevada) establecidos con cada punto de corte (PCT >0.5, > 1, > 2). El nivel de significancia del valor de P es de 0.05. Se resaltan con celeste las asociaciones significativas. Se utilizó la prueba de Fisher como medida de significancia en lugar del valor de P de χ^2 porque se encontró en la tabla de contingencia más de un valor esperado menor que 5. X2: Chi cuadrado, RR: Riesgo relativo, IC: Intervalo de confianza. Elaborado por la autora.

Adicionalmente se encontró una asociación significativa entre valores elevados de PCR y PCT en todos los puntos de corte con los pacientes que además del foco neumónico presentaron otro foco infeccioso (P.ej. Sinusitis aguda, otitis media aguda, IVU, EDA). Lo que demuestra que los pacientes con PCR > 35mg/ml, o con PCT > 0.5 ng/ml tienen mayor riesgo de tener más de un foco infeccioso, con RR de 1.99 (IC95: 1.07-3.7, χ^2 : 4.96, $p=0.026$) en PCR > 35mg/ml y RR de 3.5 (IC95: 1.87-6.56, χ^2 : 16.6, $p=0.000$) en PCT > 0.5 ng/ml.

Tabla 22. Frecuencia de presentación de más de un foco infeccioso en los grupos con y sin PCR y PCT elevadas

	Solo foco neumónico	Foco neumónico + foco infeccioso adicional	Total	X2	P	RR	IC 95%
PCR < 35	179 (87.7%)	25 (12.3%)	204	4.96	0.026	1.99	1.07-3.7
PCR > 35	86 (78.2%)	24 (21.8%)	110				
PCR < 60	213 (88%)	29 (12%)	242	10.51	0.001	2.82	1.48-5.38
PCR > 60	52 (72.2%)	20 (27.8%)	72				
PCT < 0.5	192 (90.1%)	21 (9.9%)	213	16.60	0.000	3.50	1.87-6.56
PCT > 0.5	73 (72.3%)	28 (27.7%)	101				
PCT < 1	222 (87.7%)	31 (12.3%)	253	11.11	0.001	2.99	1.54-5.83
PCT > 1	43 (70.5%)	18 (29.5%)	61				
PCT < 2	241 (85.5%)	41 (14.5%)	282	11.30	0.05	1.87	1.09-4.43
PCT > 2	24 (75%)	8 (25%)	32				

Se muestran las tablas de contingencia con los grupos de expuestos (PCR y PCT elevadas) establecidos con cada punto de corte (PCR > 35 y > 60 y PCT >0.5, > 1, > 2). El nivel de significancia del valor de P es de 0.05. Se resaltan con celeste las asociaciones significativas. X2: Chi cuadrado, RR: Riesgo relativo, IC: Intervalo de confianza. Elaborado por la autora.

2.2 Asociación de niveles elevados de PCR y PCT con etiología bacteriana

Con los resultados obtenidos, se comprobó que los valores elevados de PCR y PCT se asocian significativamente con etiología bacteriana (Típica o atípica) desde los rangos de PCR > 35 mg/L y de PCT > 0.5 ng/ml con un RR de 2.8 (IC95%: 1.02-7.85, x: 4.3, p=0.038) y de 2.87 (IC95%: 1.03-7.99, x2: 4.33, p=0.046) para PCR y PCT respectivamente. Estos riesgos se duplicaron cuando se realizó la asociación con los puntos de corte superiores de PCR > 60mg/l y PCT > 1 ng/ml. Es decir, un niño con PCR o PCT mayor a estos valores tienen 4 veces más riesgo de tener neumonía de etiología bacteriana que los niños con valores séricos inferiores.

Adicionalmente, se encontró que los pacientes con PCT > a 2 ng/ml tuvieron un riesgo significativo de presentar hemocultivo positivo, con un RR de 13 (IC95%: 1.13-149.45, x2= 6.8, p= 0.009).

Esta asociación no fue estadísticamente significativa con ninguno de los puntos de corte de PCR elevada, ni con valores inferiores de PCT (PCT > 0.5 o PCT > a 0.1).

Tabla 23. Frecuencia de etiología bacteriana y viral en los grupos con y sin PCR y PCT elevadas

ETIOLOGÍA							
	VIRAL	BACTERIANA	Total	X2	P	RR	IC 95%
PCR < 35	106 (93%)	8 (7%)	114	4.308	0.038	2.83	1.02-7.85
PCR > 35	42 (82.4%)	9 (17.6%)	51				
PCR < 60	128 (92.8%)	10 (7.2%)	138	8.52	0.004	4.44	1.52-13.1
PCR > 60	20 (74.1%)	7 (25.9%)	27	Fisher	0.009		
PCT < 0.5	113 (92.6%)	9 (7.4%)	122	4.33	0.037	2.87	1.03-7.99
PCT > 0.5	35 (81.4%)	8 (18.6%)	43	Fisher	0.046		
PCT < 1	132 (92.3%)	11 (7.7%)	143	7.91	0.005	4.5	1.46-13.81
PCT > 1	16 (72.7%)	6 (27.3%)	22	Fisher	0.013		
PCT < 2	140 (90.9%)	14 (9.1%)	154	3.67	0.05	3	1.01-8.8
PCT > 2	8 (72.7%)	3 (27.3%)	11	Fisher	0.05		

Se muestran las tablas de contingencia con los grupos de expuestos (PCR y PCT elevadas) establecidos con cada punto de corte (PCR > 35 y > 60 y PCT > 0.5, > 1, > 2). El nivel de significancia del valor de P es de 0.05. Se resaltan con celeste las asociaciones significativas. Se utilizó la prueba de Fisher como medida de significancia en lugar del valor de P de x2 porque se encontró en la tabla de contingencia más de un valor esperado menor que 5. X2: Chi cuadrado, RR: Riesgo relativo, IC: Intervalo de confianza. Elaborado por la autora.

3. Determinación de la capacidad diagnóstica de la PCR y la PCT

Según los resultados descritos, se determinó que la PCT elevada se asocia significativamente con neumonía severa, y que tanto la PCR como la PCT se asocian con la presencia de consolidados neumónicos, y con neumonía de etiología bacteriana por lo que se realizaron pruebas con curvas ROC (Receiver operating characteristic o curvas de rendimiento diagnóstico) para comprobar su utilidad como pruebas diagnósticas de estas variables, determinar el punto de corte con el que se alcanza la sensibilidad y especificidad más altas, y comparar la capacidad discriminativa entre PCR y PCT.

Presencia de consolidados

Para evaluar la capacidad para diagnosticar consolidaciones que tienen la PCR y la PCT, se usó como Gold estándar el reporte de la visualización de consolidados en la Rx de tórax. Se obtuvo una curva ROC que sugiere que tanto la PCR como la PCT tienen una capacidad aceptable para discriminar pacientes con y sin consolidación. La PCT tuvo una AUC (Área bajo la curva) de 0.71 ($p= 0.044$, IC 95%: 0.62-0.80) y la PCR tuvo una AUC de 0.75 ($p= 0.044$, IC 95%: 0.66-0.84), siendo las dos mediciones estadísticamente significativas. El AUC de la PCR fue ligeramente mayor que la de la PCT lo que sugiere que la PCR discrimina de mejor manera que la PCT los pacientes con y sin consolidados, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa con una p de 0.29 usando el método de comparación estadística de curvas ROC de Hanley y McNeil, con lo que se concluye que los dos biomarcadores tienen igual capacidad diagnóstica (figura 14).

El punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de consolidaciones (Determinado con el índice de Youden) de la PCT fue de > 0.45 ng/ml con una sensibilidad de 68% (IC95%: 51.9-81.9) y una especificidad de 70% (IC95%: 63.8-75). Para la PCR el mejor punto de corte fue de >25 mg/l con una sensibilidad de 70% (IC95%: 54.5-83.9) y una especificidad de 62% (IC95%: 55.1-67) (tabla 24).

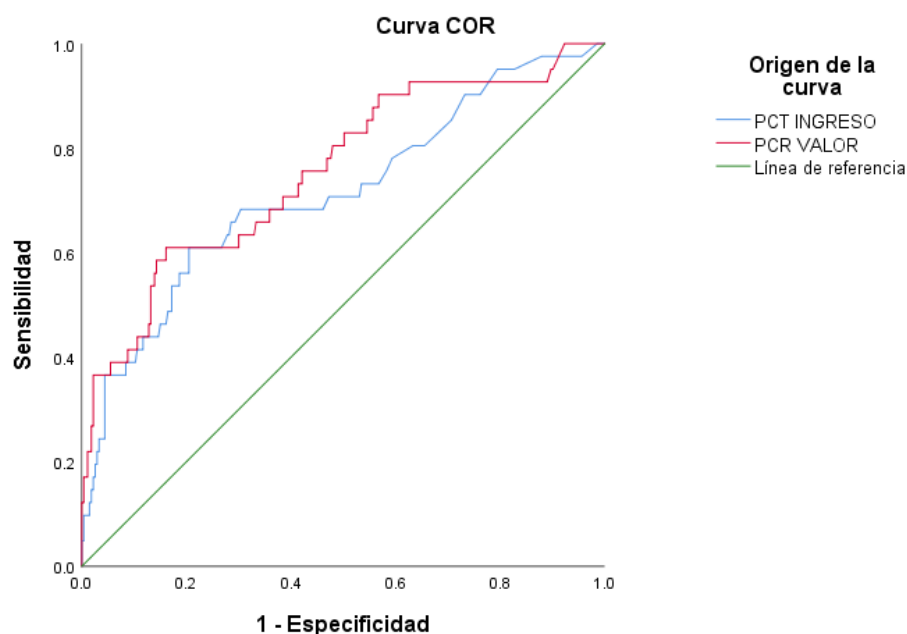


Figura 14. Curva ROC de PCT y PCR para diagnóstico de Consolidación neumónica. Elaborada por la autora

Tabla 24. Características de la PCT y PCR como pruebas diagnósticas de consolidación neumónica

	Con consolidado (Total 41) n (%)	Sin consolidado (Total 273) n (%)	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	VPP	VPN	LR+	LR-
PCT > 0.45 ng/ml	28 (25.2%)	83 (74.8%)	68% (51.9-81.9)	70% (63.8-75)	25.2 (20.4-30.8)	93.6 (90.3-95.8)	2.25 (1.7-3)	0.46 (0.3-0.7)
PCR >25 mg/l	20 (20.9%)	110 (79.1)	70% (54.5-83.9)	62% (55.1-67)	21.5 (17.6-25.9)	93.3 (89.5-95.8)	1.82 (1.4-2.3)	0.48 (0.3-0.8)

VPP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo, LR+: Likelihood ratio o razón de verosimilitud positiva, LR-: Razón de verosimilitud negativa (Definen la capacidad de cambiar la probabilidad pretest a una nueva probabilidad postest LR+ > a 10 con un LR- < a 0.01 indican un cambio altamente relevante de la probabilidad pretest. LR+ de 5 a 10 con un LR- de 0.1 a 0.2 indican un cambio bueno, LR+ de 2 a 5 con LR- de 0.5 a 0.2 indica un cambio regular y un LR+ < a 2 con un LR- > a 0.5 indican un cambio postest malo. Elaborado por la autora.

Etiología bacteriana

La identificación de etiología bacteriana se realizó utilizando las pruebas de panel respiratorio ampliado, hemocultivo y cultivo de secreción traqueal. La curva ROC obtenida sugiere que la PCT y la PCR tienen una buena capacidad, estadísticamente significativa, para distinguir etiología

bacteriana típica de viral. La PCT tuvo una AUC (Área bajo la curva) de 0.91, $p= 0.01$, IC 95% 0.83-0.95) y la PCR tuvo una AUC de 0.78 $p= 0.05$, IC 95% 0.72-0.85. La comparación de las AUC de la PCR y la PCT nos sugieren que la PCT tiene mayor capacidad diagnóstica de etiología bacteriana que PCR, esto se comprobó con el método de Hanley y McNeil que demostró un valor de p de 0.35 no significativo con lo que se concluye que PCT y PCR tienen similar capacidad diagnóstica de NAC de etiología bacteriana típica (Figura 15).

El punto de corte con mayor sensibilidad de la PCT fue de > 0.45 ng/ml con una sensibilidad de 100% (IC95%: 47.8-100) y una especificidad de 74% (IC95%: 66.5-81.1). Con el índice de Youden que determina tanto la mejor sensibilidad como la mejor especificidad se determinó que el mejor punto de corte fue de 1.45 ng/ml con una sensibilidad de 90% (28.4-99.5) y una especificidad de 94.59% (89.5-97.6), un LR+ de 14.8 (6.6-33.1), un LR- de 0.21 (0.04- 1.2), un VPP 33.3 (183.-52.8) y un VPN de 99.3 (96-99.9).

Para la PCR el mejor punto de corte fue de >70 mg/l con una sensibilidad de 80% (IC95%: 28.4-99.5) y una especificidad de 88% (IC95%:82.2-93.2) (Tabla 25).

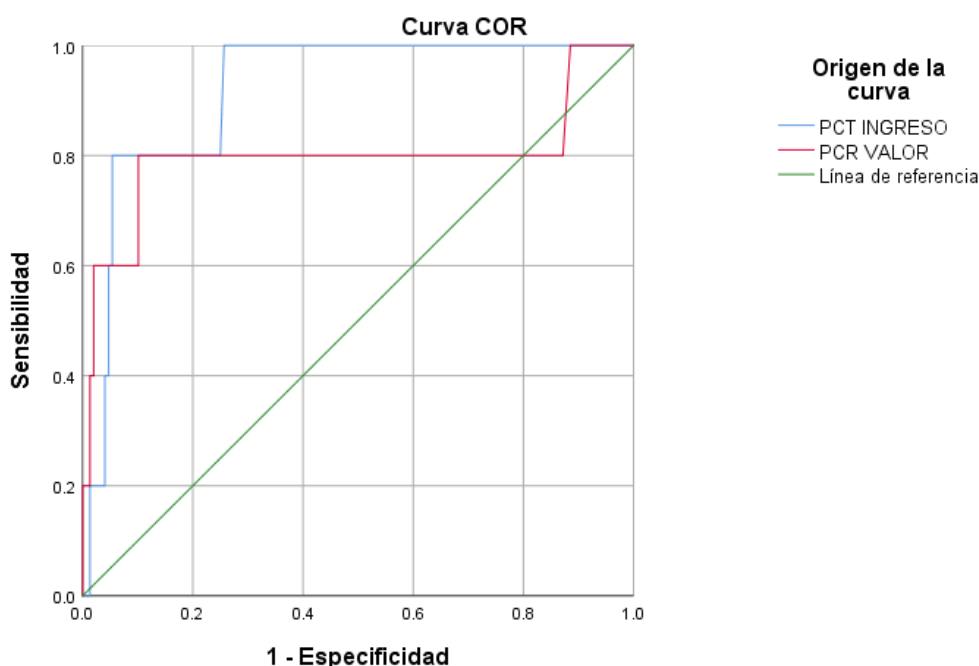


Figura 15. Curva ROC de PCT y PCR para diagnóstico de etiología bacteriana típica. Elaborada por la autora.

Tabla 25. Características de la PCT y PCR como pruebas diagnósticas de etiología bacteriana

	Bacteriana Total 5 n (%)	Viral Total 148 n (%)	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	VPP	VPN	LR+ +	LR-
PCT > 0.45 ng/ml	5 (100%)	38 (25.6%)	100% (47.8-100)	74% (66.5-81.1)	22.4 (15.6-31.1)	94.8 (90.5-97.2)	3.89 (3-5.1)	0.00
PCR >70 mg/l	4(80%)	19 (12.83%)	64% (38.3-85.8)	64% (56.6-72.5)	19 (11.2-30.6)	99.2 (95.8-99.9)	6.96 (3.7-13)	0.23 (0.04-1.3)

VPP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo, LR+: Likelihood ratio o razón de verosimilitud positiva, LR-: Razón de verosimilitud negativa. Elaborado por la autora.

Neumonía severa

La curva ROC obtenida al comparar la PCT con neumonía severa sugiere que la PCT es una prueba diagnóstica con una capacidad regular para discriminar pacientes con neumonía severa. Se obtuvo una AUC de 0.60 (p= 0.001, IC 95% 0.55-0.67) (figura 16).

El punto de corte con el que se encontró la mayor sensibilidad y especificidad fue de > 0.20 ng/ml, la sensibilidad con este valor fue de 58% (IC95% 50.5-64.9) y la especificidad 51% (IC95%: 42.4-60.8). No se realizó comparación con PCR porque en el análisis bivariado la PCR demostró no tener asociación significativa con neumonía severa, por lo tanto, no tendría utilidad diagnóstica para la misma (tabla 26).

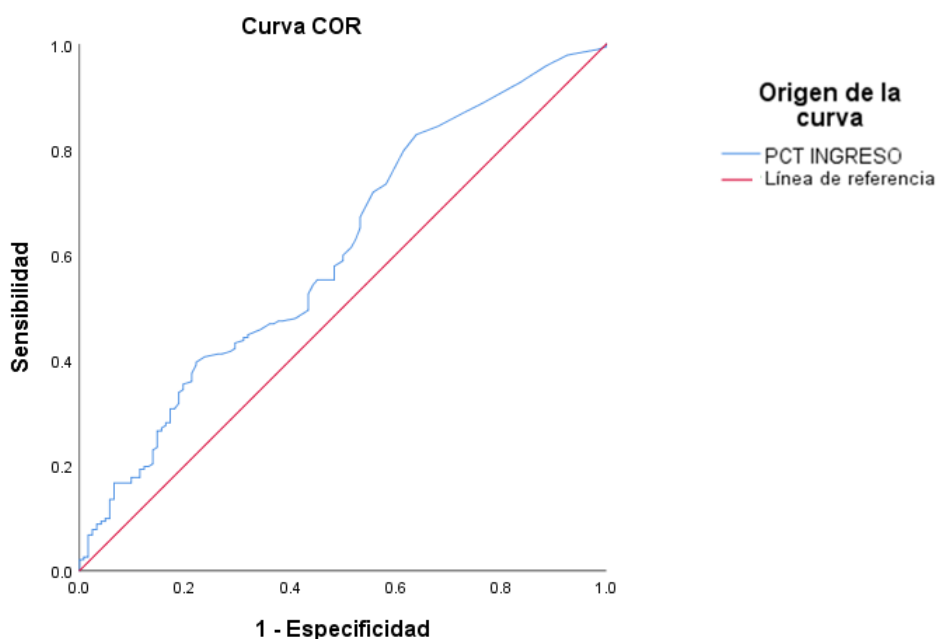


Figura 16. Curva ROC de PCT para diagnóstico de neumonía severa. Elaborado por la autora.

Tabla 26. Características de la PCT como prueba diagnóstica de neumonía severa

	Neumonía severa Total 192 n (%)	Neumonía no severa Total 122 n (%)	Sensibilida d (IC95%)	Específica d (IC95%)	VPP	VPN	LR +	LR -
PCT > 0.20 ng/ml	113 (64.9%)	61 (35.1)	58% (50.5-64.9)	51% (42.4-60.8)	65.3 (60.2- 70.1)	43.7 (38- 49.7)	1.20 (1- 1.5)	0.82 (0.6 -1)

VPP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo, LR+: Likelihood ratio o razón de verosimilitud positiva, LR-: Razón de verosimilitud negativa. Elaborado por la autora.

Capítulo 4: Discusión

En el presente estudio se determinó que las medianas de los niveles séricos de PCT estuvieron significativamente más elevadas en los niños con neumonía determinada como severa, que en los niños con neumonía no severa. Los valores de PCR también se encontraron más elevados en neumonía severa, sin embargo, este aumento no fue estadísticamente significativo. Cuando la PCT fue mayor a 0.5ng/ml, se encontró una asociación de riesgo significativa que determina que tales valores de PCT implican 2 veces más riesgo de tener neumonía severa. La PCR elevada (PCR > 35 ni con PCR > 60) no mostró asociación de riesgo significativa con neumonía severa.

Se encontró que la PCT tiene una capacidad regular pero significativa para diagnosticar neumonía severa con una AUC de 0.6 ($p= 0.001$, IC 95% 0.55-0.67), sin embargo, la sensibilidad y especificidad encontradas con una PCT > 0.20 ng/ml para el diagnóstico de neumonía severa fueron bajas, siendo estas de 58% y 51% respectivamente. Estos hallazgos concuerdan y/o difieren con los resultados de otros estudios que determinan el rol de severidad de NAC dependiendo de los criterios de severidad que se hayan usado. En el estudio de Yadav et al. usando los criterios de severidad de la OMS, clasificaron a los niños hospitalizados en grupos con neumonía severa y otro grupo con neumonía muy severa y reportaron que las medianas de PCT 11.38 (3.59–28.92) ng/ml y PCR 95 (85–95) mg/dl en los niños con neumonía muy severa fueron significativamente más altas que las de los niños con neumonía severa siendo estas de PCT 0.52 (0.19–0.79) ng/ml ($p < 0.01$) y para PCR 52 (42–78) mg/dl ($p \leq 0.01$), lo que es similar a lo encontrado en nuestro estudio con respecto a PCT, mas no para PCR. En el mismo estudio de Yadav et al. obtuvieron una AUC de 0.923 y 0.837 para PCT y PCR respectivamente y reportaron con una PCT >2 ng/ml una sensibilidad de 92.86% y especificidad de 86.36% (Yadav, Awasthi, Takia, Agarwal, & Agarwal, 2015). Es decir, la capacidad de PCT y PCR para diagnosticar neumonía muy severa que ellos describieron fue mayor que la encontrada en nuestro estudio. Esta diferencia podría deberse a que en nuestro estudio hubo niños que no cumplían con los criterios clínicos de severidad a su llegada a la emergencia, porque talvez habían recibido antitérmicos o terapias adyuvantes por consulta externa por lo que en su admisión tenían una sintomatología clínica relativamente estable y se les asignó dentro del grupo de neumonía no severa, pero al realizar exámenes de laboratorio y de imagen y observar su evolución, en realidad, si presentaban un cuadro lo suficientemente severo para requerir hospitalización y tenían PCT o PCR elevadas, pero en nuestra base de datos fueron registrados como neumonía no severa en la admisión (falsos negativos), lo que probablemente disminuyó la capacidad diagnóstica que en realidad tienen la PCT y la PCR en

nuestro estudio. Adicionalmente, en neumonía pediátrica no existen criterios de severidad establecidos como Gold estándar cuya sensibilidad y especificidad hayan sido medidas, a diferencia del CURB-65 o el PSI (Pneumonia severity index) que existen para neumonía en adultos. En nuestro estudio para determinar neumonía severa, se utilizaron los criterios de la guía de NAC de la sociedad de infecciones pediátricas porque se ha reportado que estos tienen más alta estimación clínica de severidad de neumonía que los criterios de severidad de la OMS, los cuales son muy cuestionados por su sobreestimación de gravedad (Flood et al., 2008).

La existencia de scores de severidad de NAC en adultos ha permitido en numerosos estudios demostrar el rol que tienen la PCR y PCT en la determinación de un cuadro severo (Almirall et al., 2004; Bircan et al., 2006; España et al., 2012; Hohenthal et al., 2009; Keramat, Ghasemi, Abdoli, Aghdam, & Poorolajal, 2018). Por ejemplo, Keramat et al. reportó una elevación de las medianas de PCR y PCT según aumentó el score de CURB-65, y reportaron una AUC de PCT de 0.71 que es similar a la que se encontró en nuestro estudio.

Debido a la complejidad en la determinación de neumonía severa al ingreso con el uso de scores en niños, en el presente estudio, al igual que en la mayoría de los estudios pediátricos, se utilizaron parámetros más objetivos y cuantificables como el tiempo de duración de la fiebre, tiempo de hospitalización, la presentación de complicaciones, requerimiento de ingreso a UCI, y hallazgos radiográficos para la determinación de severidad y pronóstico del cuadro.

Al evaluar la duración de la fiebre, se encontró que los pacientes cuya fiebre duró más de 48 horas a pesar de la administración de antitérmicos, tuvieron medianas tanto de PCT como de PCR significativamente más altas que los niños cuya fiebre se controló rápidamente en menos de 48 horas. Los pacientes presentaron casi 2 veces más riesgo de tener fiebre de difícil control por más de 48 horas cuando la PCR fue > 35 mg/L y la PCT > 0.5 ng/ml, y este riesgo se duplicó cuando se subieron los rangos de PCR > 60 mg/L y de PCT > 2 ng/ml. Esto concuerda con los resultados encontrados por Fonseca et al. que, en un estudio similar de niños hospitalizados con NAC, reportaron que los pacientes cuya fiebre duró menos de 48 horas posterior al inicio de antibioticoterapia y antitérmicos tuvieron concentraciones de PCT menores que los niños que persistieron con fiebre, siendo estas 0.6 (0.1-2.2) vs 2.1 (0.8-37) con un valor de p de 0.025 (Fonseca, Vasconcellos, Gendrel, Ruuskanen, & Nascimento-Carvalho, 2017). Williams et al. mediante la realización de una regresión logística múltiple encontró que los valores séricos de PCR aumentaron significativamente cuando aumentó la duración de la fiebre y los días de hospitalización (Williams et al., 2015).

En otros estudios en adultos también se han reportado asociaciones significativas de PCT y PCR elevadas con hospitalizaciones prolongadas en adultos (M Christ-Crain & Müller, 2007), sin embargo en nuestro estudio no se encontró asociación significativa entre valores de PCR o PCT elevados, con mayor duración de hospitalización ni con mayor tiempo de requerimiento de oxígeno. Esta diferencia podría deberse a que en adultos el tiempo de hospitalización aumenta más por la baja respuesta a la antibioticoterapia o la presencia de complicaciones que causan las neumonías bacterianas severas, mientras que en niños el tiempo de hospitalización aumenta por el tiempo en el que se demora el destete de oxígeno. El tiempo de requerimiento oxígeno, a diferencia del tiempo de duración de la fiebre, no se asocia a etiología bacteriana ni viral, ni a severidad del cuadro, es decir una neumonía viral puede causar igual o mayor tiempo de requerimiento de oxígeno que una neumonía bacteriana y un niño que tiene una neumonía no severa con mejoría clínica rápida, puede permanecer requiriendo oxígeno suplementario a pesar de que su infección este en resolución, dependiendo del tiempo en el que su sistema inmune se demoró en eliminar los desechos inflamatorios que obstruyen la vía aérea distal (Aherne, Bird, Court, Gardner, & McQuillin, 1970; Zander & Farver, 2018). Y dado que la PCR y la PCT no tienen grandes elevaciones por infecciones virales (M Christ-Crain & Müller, 2007) que fue la principal etiología encontrada en nuestro estudio, tiene lógica que no se hayan encontrado asociaciones significativas entre la elevación de las mismas y el tiempo de requerimiento de oxígeno, ni con los días de hospitalización ya que en nuestro estudio el tiempo de hospitalización aumentó de forma directamente proporcional al aumento del tiempo de requerimiento de oxígeno, esto se comprobó al observar una correlación con un aumento lineal de estas dos variables (Días de hospitalización y horas de requerimiento de oxígeno) con una R de Pearson significativa de 0.856 ($p=0.000$).

Al valorar la presencia o ausencia de consolidaciones neumónicas o de infiltrado bilateral como determinantes de gravedad del cuadro. Se encontró que las medianas de PCR y de PCT fueron significativamente más altas en los niños en los que se visualizó consolidaciones en la Rx de tórax que en los niños que no tenían consolidados. La asociación de riesgo fue muy importante, ya que se encontró que los niños con valores de PCT $>$ a 0.5ng/ml tienen un riesgo 4.5 veces mayor de presentar consolidados que los niños con valores inferiores de PCT y este riesgo se duplica a 8.1 cuando los valores son $>$ a 2ng/ml. Similarmente los niños con PCR $>$ a 35mg/l tienen 3 veces más riesgo de tener consolidados que los niños con valores séricos inferiores, y cuando la PCR es $>$ 60mg el riesgo se duplica.

Las AUC para diagnóstico de consolidaciones neumónicas fueron de 0.75 ($p= 0.044$, IC 95%: 0.66-0.84) y de 0.71 ($p= 0.044$, IC 95%: 0.62-0.80) para PCR y PCT respectivamente, lo que

demuestra que la PCT y la PCR tienen una moderada capacidad diagnóstica. Se determinó que un valor de PCT > a 0.45ng/ml tiene una sensibilidad de 68%, y una especificidad de 70% para diagnóstico de consolidación. Y una PCR >25 mg/l tiene una sensibilidad de 70% (IC95%: 54.5-83.9) y una especificidad de 62% (IC95%: 55.1-67) para este diagnóstico; las dos con altos VPN que indican que la PCT y PCR con valores inferiores a los rangos mencionados excluyen adecuadamente a los niños sin consolidación. Estos resultados son similares en varios estudios en los cuales, a pesar de tener clasificaciones diferentes de los hallazgos radiográficos, encuentran una buena capacidad de la PCR y PCT para diagnosticar consolidaciones neumónicas. Yadav et al. reportó concentraciones de PCT y de PCR significativamente más altas en los niños con consolidación que los niños con infiltrados intersticiales y las concentraciones aumentaban si las consolidaciones se asociaban a derrame pleural visualizado en la Rx de tórax. Lee. Et al encontró niveles significativamente elevados en los niños con neumonía lobar que en los niños que solo presentaban bronconeumonía, con niveles de PCT (5.19 ± 0.74 vs 1.13 ± 0.53 ng/ml, $p = 0.04$) y de PCR de (12.27 ± 2.17 vs 6.7 ± 0.68 mg/L, $p = 0.03$). Ellos encontraron una AUC de PCT de 0.83 y con una PCT mayor a 1ng/ml reportaron una sensibilidad de 90% y una especificidad de 83% para el diagnóstico de neumonía lobar. En nuestro estudio los niños que tuvieron infiltrado bilateral tuvieron concentraciones elevadas de PCR y PCT sin embargo estas no fueron estadísticamente significativas probablemente porque a pesar de que la presencia de infiltrado no descarta etiología bacteriana, se asocia más con etiología viral que no causa elevaciones de PCR o PCT tanto como lo hace la presencia de consolidados que si se asocia significativamente a etiología bacteriana (J. Y. Lee et al., 2010; Virkki et al., 2002).

Complicaciones

Al evaluar la presentación de complicaciones, se encontró que los pacientes que presentaron complicaciones severas tuvieron una mediana de PCR significativamente más alta que los niños sin complicaciones, esta elevación no fue significativa para PCT. Y contrariamente no se encontraron asociaciones de riesgo con los puntos de corte establecidos de PCR elevada, pero si se encontró asociación de riesgo significativa en los niños que presentaron PCT mayor a 1ng/ml, determinando que los niños con PCT mayor a este valor tienen 4 veces más riesgo de presentar complicaciones que los niños con menores valores séricos de PCT. Esto se explica porque la PCR es un marcador no específico de inflamación, entonces se pueden esperar elevaciones de PCR en cuadros muy severos y complicados así no sean bacterianos, mientras que los valores muy altos de PCT si se observan solo en etiología bacteriana (Toikka et al., 2000). En nuestro estudio, de todos los niños con complicaciones severas o que requirieron ventilación mecánica invasiva por

insuficiencia respiratoria aguda e ingreso a UCI, solo en tres se identificó etiología bacteriana con PCT elevada (2 de los cuales fallecieron), el resto tuvo complicaciones causadas por infecciones virales con un menor aumento de PCT lo que explica que no se haya obtenido una asociación significativa con estas variables, esto coincide con la mayoría de estudios de severidad de NAC pediátrica en los que se encuentran complicaciones severas causadas principalmente por virus, no porque la NAC de etiología viral sea más susceptible de complicarse, sino porque la etiología viral en general es más frecuente en niños tanto en neumonía complicada como en la no complicada (Long et al., 2018). Para comprobar el valor de PCR y PCT para el pronóstico de complicaciones, requerimiento de ventilación mecánica e ingreso a UCI que reportan los estudios en adultos (Keramat et al., 2018) (Hohenthal et al., 2009), en el estudio de Stockman et al. tras no encontrar asociación significativa de los valores de PCT con ingreso a UCI, realizaron un regresión logística con ajuste para etiología bacteriana, en la que se encontró que la concentración de PCT fue significativamente más alta para niños que ingresaron a UCI por etiología bacteriana (0.61 ng/ml IQR, 0.16–4.32) en comparación con los niños que no ingresaron a UCI (0.24 ng/ mL; IQR, 0.09–0.95) ($P < .001$). En nuestro estudio realizamos una comparación similar, entre la concentración de PCT y PCR de niños que ingresaron a UCI por NAC bacteriana vs los niños que ingresaron a UCI por NAC viral y encontramos que solo la mediana de PCT fue significativamente mayor en los niños con etiología bacteriana (2.4 vs 0.16 $p= 0.04$). No así para la PCR ya que las medianas de PCR se elevaron casi al mismo nivel en los niños con NAC viral vs NAC bacteriana que ingresaron a UCI, lo que comprueba que la PCR al ser un marcador inflamatorio no específico, se eleva en los cuadros severos sean estos virales o bacterianos.

Etiología

Concordantemente a la epidemiología, en nuestro estudio se encontró que la etiología en todos los grupos de edad investigados fue principalmente viral. Al comparar los valores séricos de PCR y PCT entre los pacientes en los que se encontró etiología bacteriana típica y atípica con los pacientes con etiología viral, se encontró que el primer grupo tuvo concentraciones de PCR y PCT significativamente más altas que los del segundo grupo. La PCR mayor a 35 mg/l presentó un riesgo relativo de 2.8 (IC95%: 1.02-7.85, $x: 4.3$, $p=0.038$) estadísticamente significativo de que el paciente tenga etiología bacteriana típica o atípica, el riesgo aumentó a 4.44 (IC95%:1.52-13.1, $x_2: 8.52$, $p=0.004$) cuando la PCR fue mayor a 60 mg/l. La PCT mayor a 0.5 ng/ml también presentó un riesgo 2.8 (IC95%: 1.03-7.99, $x_2: 4.33$, $p=0.046$) de que la neumonía sea de etiología bacteriana, que se duplicó cuando la PCT fue mayor a 1 ng/ml.

Los análisis de la capacidad diagnóstica de PCR y PCT en nuestro estudio demostraron una capacidad regular para la determinación de etiología bacteriana cuando esta fue típica o atípica. Sin embargo, esta capacidad mejoró para el diagnóstico de solo bacterias típicas. Esto se debe a que las concentraciones de PCT y PCR fueron menores en los niños en los que se identificaron bacterias atípicas vs. los niños con bacterias típicas. Esto concuerda con estudios realizados en adultos (Menéndez et al., 2012; Nascimento-Carvalho et al., 2010) y en niños, por ejemplo Stockmann et al. reportó que las medianas de PCT también fueron mayores en aquellos niños con patógenos bacterianos típicos (6.10 ng/mL; IC95% 0.84–22.79), en comparación a los niños con etiología bacteriana atípica (0.10 ng/mL; IC95% 0.06–0.31) y los niños con solo etiología viral (0.33 ng/mL; IQR, 0.12–1.35) con $p=0.001$ para cada comparación. Ellos encontraron que ningún niño con PCT menor a 0.1ng/ml tuvo NAC de etiología bacteriana típica. En nuestro estudio ningún niño con etiología bacteriana típica tuvo PCT menor a 0.45ng/ml y solo un niño con *Mycoplasma* tuvo concentración de PCT menor a 0.1 ng/ml.

El AUC de PCR que encontramos para el diagnóstico de etiología bacteriana típica fue de 0.78 ($p=0.05$, IC 95% 0.72-0.85). Con un punto de corte de PCR >70 mg/l, se determinó una sensibilidad de 80% (IC95%: 28.4-99.5) y una especificidad de 88% (IC95%:82.2-93.2) con un VPP: 19% (11.2-30.6) y un VPN: 99.2% (95.8-99.9).

El AUC de PCT para diagnóstico de etiología bacteriana típica fue de 0.91 ($p=0.01$, IC 95% 0.83-0.95). Un punto de corte de PCT >0.45 ng/ml encontró una sensibilidad de 100% (47.8-100), una especificidad de 74% (66.5-81.1), un VPP 22.4% (15.6-31.1), y un VPN 94.8 % (IC95% 90.5-97.2). Es importante considerar que se encontraron VPP bajos y una gran amplitud entre los intervalos de confianza de las sensibilidades descritas, tanto de PCR como de PCT, lo que denota menor exactitud de las mismas, a pesar de ser significativas. Esto se debe a los escasos casos de etiología bacteriana típica que encontramos. La mayoría de las bacterias típicas en nuestro estudio se identificaron en hemocultivos es decir en los niños con NAC con bacteremia. Sin embargo, a pesar de la poca exactitud en las sensibilidades, encontramos altos VPN con adecuados intervalos de confianza y bajos LR- con lo que podemos concluir que tanto la PCR como la PCT con valores bajos son buenas para determinar ausencia de etiología bacteriana típica, es decir que cuando los valores son menores a los puntos de corte establecidos (PCT <0.45 ng/ml y PCR <70 mg/l) se puede excluir que los niños tengan etiología bacteriana típica y es bastante probable que tengan NAC de etiología viral o bacteriana atípica.

Según estos hallazgos las concentraciones muy bajas de PCT y PCR pueden acertadamente identificar a los niños con extremadamente bajo riesgo de infección bacteriana típica y bacteremia.

Esto coincide con otros estudios que han encontrado una asociación razonable con la elevación de los valores de PCT en niños con NAC con bacteremia (Moulin et al., 2001; Nascimento-Carvalho et al., 2010) y con los resultados de Stockman et al. que usando un valor de PCT menor a 0.25 encontraron una sensibilidad de 85% (95% CI, 72–93) para detectar etiología bacteriana típica con una especificidad de 45% (95% CI, 40–50) un VPP 17% (95% CI, 13-23) y un VPN de 96% (95% CI, 91–98). Al bajar el punto de corte a menos de 0.1 ng/ml encontraron una sensibilidad de $\geq 100\%$ (92–100), disminuyó la especificidad (20%; 95% CI, 17–25) y el VPP (15%; 95% CI, 11–19), pero encontraron un VPN de 100% por lo que concluyeron que una PCT < a 0.1 excluye efectivamente NAC de etiología bacteriana típica al igual que en nuestro estudio.

En adultos se ha demostrado efectivamente en numerosos estudios la asociación entre valores más altos de PCT y la identificación de etiología bacteriana típica (Briel et al., 2008; Mirjam Christ-Crain et al., 2006; Johansson et al., 2014; J. M. Pereira et al., 2013). Sin embargo, los estudios en niños han sido menos concluyentes. Dos estudios pediátricos encontraron asociación limitada entre las concentraciones de PCT y etiología de NAC (Don et al., 2007; Matti Korppi et al., 2003). Don et al. No determinó asociación significativa entre niveles de PCT y grupo etiológico. Korppi et al. encontró que las medianas de PCR de cada uno de los 4 grupos etiológicos no fueron significativamente diferentes, y que la PCR de más de 60 mg/l tiene una sensibilidad de 43% para el diagnóstico de etiología bacteriana. Toikka et al. también encontró sensibilidad y especificidad bajas, pero concluyeron que, si los valores de PCT y PCR están muy elevados, entonces neumonía bacteriana con bacteremia es más probable (Toikka et al., 2000). De esta evidencia, es importante considerar que, al ser estudios más antiguos, tienen la limitación de haber usado métodos menos sensibles para el diagnóstico etiológico, y que usaron primeras generaciones de pruebas de PCT cuyo límite mínimo de detección era 0.5 ng/ml, que es un rango sobre el cual no se pueden distinguir neumonía viral y enfermedades bacterianas no severas. Los estudios más recientes, que sí encuentran asociaciones significativas, incluyendo el nuestro (Elemraid et al., 2014; Fonseca et al., 2017; Stockmann et al., 2018), usan nuevas generaciones de pruebas de PCT cuyo límite mínimo de detección es de 0.02 ng/ml y se usan pruebas de diagnóstico etiológico extensivo molecular moderno como el panel respiratorio por PCR (Reacción en cadena de polimerasa) que permiten identificar también etiología viral y bacteriana atípica la cual solo se asumía en estudios más antiguos (Jain et al., 2015).

Es importante también mencionar que nuestros datos muestran solapamiento de los valores de PCT y PCR entre niños con NAC bacteriana y viral, lo que es similar en otros estudios, pero esta sobreposición o empate solo se encontró en los rangos más altos de los valores de PCT y PCR, en

el bajo espectro de las concentraciones (PCT < a 0.45ng/ml y PCR <70 mg/l) no se detectaron casos de NAC de etiología bacteriana (Solo hubo un caso de etiología bacteriana atípica con PCT < a 0.1). Fonseca et al. un estudio realizado en el 2017, encontró que las concentraciones de PCT fueron mayores en los niños con infecciones neumocócicas comparados con los niños con infección no neumocócica (2[0.7–4.2] vs 0.5[0.08–2.1]; P = 0.002). El AUC de PCT que reportaron para el diagnóstico de etiología bacteriana fue de 0.71 (95%CI: 0.6–0.82) y recomendaron que se debe añadir al algoritmo diagnóstico una PCT mayor a 0.25 como punto de corte para considerar el inicio de antibioticoterapia, y sugieren que en correlación con la clínica, se podría esperar el inicio de antibióticos en los niños con PCT con valores inferiores a 0.25, hasta la obtención de los resultados de las pruebas de investigación de patógenos que se hayan solicitado (Fonseca et al., 2017). Lo mismo que Stockman et al. que no recomienda inicio de antibioticoterapia si la PCT es menor a 0.1. Con respecto a esto, como análisis complementario, en nuestro estudio, de los 149 pacientes en los que no se investigó etiología, que tuvieron valores bajos de PCT (< 0.45ng/m), 19 niños no recibieron antibioticoterapia y tuvieron una evolución favorable sin complicaciones. Igualmente, de los niños con PCR <70 mg/l sin etiología identificada, 25 no recibieron antibioticoterapia y evolucionaron favorablemente, confirmando que su NAC fue de etiología viral y la administración de antibioticoterapia hubiera sido innecesaria en estos casos.

Adicionalmente se encontró que solo 38 niños con PCT > a 0.45ng/ml y solo 19 con PCR > 70mg/L tuvieron patógenos virales detectados. Y se podría suponer que los valores altos encontrados en estos niños en realidad reflejan coinfección bacteriana o la presencia de otro foco infeccioso adicional al neumónico. Esto podemos sugerir porque en nuestro estudio encontramos que las medianas de PCR y PCT son significativamente más altas en los niños que tenían otro proceso agudo bacteriano secundario concurrentemente con el neumónico (P.ej. Otitis media aguda, Sinusitis aguda, EDA, IVU). De los niños con PCR > 70mg/L con diagnóstico de NAC viral, 17 casos (89.5%) tuvieron otra infección concomitante y en 5 (26.3%) consolidación en la Rx y de los niños con PCT > a 0.45ng/ml, se encontraron 28 niños (73.7%) con otra infección adicional y 5 (13.2%) tuvieron consolidado en la Rx de tórax. Esto concuerda con numerosos estudios que han demostrado que las concentraciones elevadas de PCT y PCR en infecciones virales documentadas, aumentan la posibilidad de que los niños tengan coinfección viral-bacteriana o recomiendan la investigación de foco infecciosos bacterianos adicionales (Khan, Rahman, & Khan, 2010; M Korppi & Remes, 2001; Matti Korppi et al., 2003; Moulin et al., 2001; Prat et al., 2003; Toikka et al., 2000).

Limitaciones

- No existe un Gold estándar para diagnosticar neumonía severa basándose en parámetros clínicos o de laboratorio. Los criterios que se usaron en nuestro estudio han sido determinados como adecuados para la determinación clínica de neumonía severa, sin embargo, su sensibilidad y especificidad diagnósticas no han sido comprobadas. En el presente estudio se clasificó a los niños como con o sin neumonía severa según si cumplían o no los criterios en la emergencia, pero, a pesar de no haber cumplido con los criterios clínicos todos los niños requirieron hospitalización por severidad del cuadro que presentaban, sea por su clínica inespecífica, alteración en exámenes de laboratorio o de imagen, o mala respuesta a la terapia ambulatoria administrada previamente a su llegada a la emergencia lo que pudo haber determinado un sesgo de clasificación.
- Solo se registraron los antibióticos que los pacientes recibieron durante la hospitalización, sin embargo, algunos niños recibieron antibioticoterapia ambulatoria previa a la hospitalización.
- Debido a que el objetivo del estudio era analizar la capacidad pronóstica temprana de la PCR y de la PCT, únicamente se registraron la Procalcitonina y Proteína C reactiva que se solicitaron al ingreso. No se registraron las mediciones realizadas durante la hospitalización, por lo cual no se pudo analizar los picos de elevación, ni el patrón de disminución en respuesta a la terapia, y consecuentemente no se pudo valorar el rol de la medición de PCT y PCR de seguimiento, especialmente en los niños que presentaron complicaciones o ingreso a UCI, lo cuales tuvieron variaciones significativas en los valores séricos de seguimiento en comparación a los solicitados en la emergencia.
- Al 23.6% de los niños no se les solicitó ningún tipo de prueba de investigación de agente patógeno, ese porcentaje representó una disminución de la muestra para el análisis etiológico realizado en el estudio.
- Nuestro estudio representa una población severa de niños hospitalizados con neumonía y sus resultados pueden no ser generalizables a la población de niños que acuden a consulta externa.

Capítulo 5: Conclusiones y recomendaciones

Conclusiones

- Los valores séricos elevados de Procalcitonina se asocian significativamente con neumonía determinada como severa según los criterios de severidad de NAC descritos por la sociedad de enfermedades infecciosas pediátricas, esta asociación no es significativa para la proteína C reactiva.
- Los niños con PCT mayor a 0.5ng/ml tienen mayor riesgo de tener neumonía severa
- La PCT mayor a 0.20 ng/ml tiene una sensibilidad de 58% y una especificidad de 51% para determinar neumonía severa.
- Los niños con PCT al ingreso mayor a 1 ng/ml tienen mayor riesgo de presentar complicaciones durante la hospitalización por NAC.
- La procalcitonina y la proteína C reactiva elevadas al ingreso se asocian significativamente con fiebre de difícil control de más de 48 horas de duración.
- Una PCR de más de 35mg/l o una PCT de más 0.5ng/ml aumentan el riesgo de los pacientes con NAC de tener fiebre de difícil control por más de 48 horas.
- Los valores elevados de PCR y de PCT se asocian significativamente con la presencia de consolidados.
- Los pacientes con PCR mayor a 35mg/l al ingreso, tienen 3 veces más riesgo de tener consolidaciones neumónicas, este riesgo se duplica cuando el valor de PCR es mayor a 60mg/l.
- Los pacientes con PCT sérica al ingreso mayor a 0.5ng/ml tienen 4.5 veces más riesgo de tener consolidaciones neumónicas, este riesgo se duplica cuando la PCT es mayor a 2 ng/ml.
- Una PCT mayor a 0.45ng/ml tiene una sensibilidad de 68% y una especificidad de 70%, para el diagnóstico de consolidaciones neumónicas.
- Una PCR mayor a 25mg/l tiene una sensibilidad de 70% y una especificidad de 62% para el diagnóstico de consolidaciones neumónicas.
- La PCR y la PCT descartan eficazmente la presencia de consolidaciones si los pacientes se presentan con concentraciones de PCR menores a 25mg/ml o de PCT menores a 0.45ng/ml, por los altos valores predictivos negativos encontrados de 93.3% y de 93.6% respectivamente.
- Los valores séricos elevados de PCR y PCT se asocian significativamente con NAC de etiología bacteriana típica o atípica.

- Los niños con PCT mayor a 0.5 ng/ml o PCR mayor a 35mg/l tienen 2 veces más riesgo de tener NAC de etiología bacteriana típica o atípica, este riesgo se duplica cuando la PCT es mayor a 1 ng/ml o cuando la PCR es mayor a 60 mg/ml.
- Una PCR mayor a 70 mg/l tiene una sensibilidad de 80% y una especificidad de 88% para el diagnóstico de NAC de etiología bacteriana típica.
- Una PCT mayor a 0.45 tienen una sensibilidad de 100% y una especificidad de 74% para el diagnóstico de NAC de etiología bacteriana típica.
- Con valores de PCR menores a 70mg/l o de PCT menores a 0.45ng/l, se podría excluir que la NAC sea de etiología bacteriana típica por los altos valores predictivos negativos encontrados de 99.2% para PCR y de 94.8% para la PCT.
- Los niños con NAC con valores séricos de PCR mayores a 35mg/l o de PCT mayores a 0.5 mg/l tienen mayor riesgo de presentar otro foco infeccioso secundario al foco neumónico.
- La PCT resulta tener mejor capacidad para determinar neumonía severa que la PCR, para el resto de los hallazgos (Diagnóstico de consolidaciones o de etiología bacteriana típica) la PCR y la PCT tienen similar capacidad diagnóstica.

Recomendaciones

- En base a nuestros resultados se puede considerar útil solicitar PCT al ingreso e incorporar esta prueba en el algoritmo diagnóstico de neumonía severa y utilizarla como prueba pronóstica de complicaciones de NAC bacteriana.
- Se puede recomendar el inicio de antibioticoterapia empírica a la llegada a la emergencia de los pacientes con NAC, cuando tengan PCT y/o PCR elevadas (PCT mayor a 0.45ng/ml o PCR mayor a 70mg/L) tanto por el mayor riesgo que tienen de tener una infección de etiología bacteriana típica como por el mayor riesgo de tener consolidaciones neumónicas.
- Los pacientes con valores inferiores a los mencionados podrían no requerir antibioticoterapia empírica por la alta posibilidad de tener etiología viral o etiología bacteriana atípica. Por lo tanto, si los hallazgos clínicos, de laboratorio o radiológicos sugieren etiología viral y el paciente tiene valores bajos de PCR y/o PCT, se podría considerar retrasar el inicio de antibioticoterapia hasta la obtención de los resultados de las pruebas de identificación de patógenos.
- Cuando se tenga un paciente con PCR y/o PCT elevadas se sugiere mantener vigilancia estricta de la temperatura y un manejo adecuado de antitérmicos por el mayor riesgo que tienen de realizar cuadros de fiebre alta de difícil control y mala respuesta a la terapia administrada.

- En los pacientes con PCR y/o PCT elevadas, con NAC de etiología viral reportada, se puede considerar la búsqueda de otro foco infeccioso como otitis media, sinusitis, IVU, etc. por el mayor riesgo que tienen de tener un foco infeccioso bacteriano adicional al foco neumónico.
- Es necesario realizar estudios de las concentraciones de PCR y de PCT de seguimiento durante la hospitalización para poder demostrar el rol de las mismas en la determinación de la evolución y la respuesta a la terapia.
- Es importante reconocer que ningún biomarcador debería suplantar los juicios clínicos, en lugar de esto, los biomarcadores deben ser usados para aumentar la sospecha de los hallazgos obtenidos mediante la anamnesis, el examen físico y los resultados de laboratorio y de imagen.
- Debido a la variabilidad en los resultados con otros estudios y la escasez de investigaciones con grandes muestras de niños con etiología bacteriana reportada, aún se requiere investigaciones adicionales para clarificar y replicar estos resultados.

Bibliografia

- Agassandian, M., Shurin, G. V., Ma, Y., & Shurin, M. R. (2014). C-reactive protein and lung diseases. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, *53*, 77–88. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2014.05.016>
- Aherne, W., Bird, T., Court, S. D., Gardner, P. S., & McQuillin, J. (1970). Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *Journal of Clinical Pathology*, *23*(1), 7–18. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4909103>
- Almirall, J., Bolívar, I., Toran, P., Pera, G., Boquet, X., Balanzó, X., & Sauca, G. (2004). Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest*, *125*(4), 1335–1342. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15078743>
- Ayieko, P., & English, M. (2006). In Children Aged 2-59 months with Pneumonia, Which Clinical Signs Best Predict Hypoxaemia? *Journal of Tropical Pediatrics*, *52*(5), 307–310. <https://doi.org/10.1093/tropej/fml036>
- Bachur, R., Perry, H., & Harper, M. B. (1999). Occult pneumonias: empiric chest radiographs in febrile children with leukocytosis. *Annals of Emergency Medicine*, *33*(2), 166–173. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9922412>
- Barr, F., Pedigo, H., Johnson, T., & Shepherd, V. (2000). Surfactant Protein-A Enhances Uptake of Respiratory Syncytial Virus by Monocytes and U937 Macrophages. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, *23*(5), 586–592. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.23.5.3771>
- Becker, K., Nylén, E., White, J., Müller, B., & Snider, R. (2004). Procalcitonin and the Calcitonin Gene Family of Peptides in Inflammation, Infection, and Sepsis: A Journey from Calcitonin Back to Its Precursors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *89*(4), 1512–1525. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021444>
- Benedict, C., Norris, P., & Ware, C. (2002). To kill or be killed: viral evasion of apoptosis. *Nature Immunology*, *3*(11), 1013–1018. <https://doi.org/10.1038/ni1102-1013>
- Berg, P., & Lindhardt, B. (2012). The role of procalcitonin in adult patients with community-acquired pneumonia--a systematic review. *Danish Medical Journal*, *59*(3), A4357. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22381083>
- Bircan, A., Kaya, O., Gökirmak, M., Oztürk, O., Sahin, U., & Akkaya, A. (2006). C-reactive protein, leukocyte count and ESR in the assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Tuberkuloz ve Toraks*, *54*(1), 22–29. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16615014>
- Bochkov, Y., & Gern, J. (2012). Clinical and molecular features of human rhinovirus C. *Microbes and Infection*, *14*(6), 485–494. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2011.12.011>
- Bradley, J., Byington, C., Shah, S., Alverson, B., Carter, E., Harrison, C., ... Swanson, J. (2011). *The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America Pediatric Community Pneumonia Guide*. <https://doi.org/10.1093/cid/cir531>
- Briel, M., Schuetz, P., Mueller, B., Young, J., Schild, U., Nusbaumer, C., ... Christ-Crain, M.

- (2008). Procalcitonin-Guided Antibiotic Use vs a Standard Approach for Acute Respiratory Tract Infections in Primary Care. *Archives of Internal Medicine*, 168(18), 2000. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.18.2000>
- Brown, L., & Dannenberg, B. (2002). Pulse oximetry in discharge decision-making: a survey of emergency physicians. *CJEM*, 4(6), 388–393. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17637155>
- Browne, L. R., & Gorelick, M. H. (2010). Asthma and pneumonia. *Pediatric Clinics of North America*, 57(6), 1347–1356. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2010.09.002>
- Calbo, E., & Garau, J. (2010). Of mice and men: innate immunity in pneumococcal pneumonia. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 35(2), 107–113. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.10.002>
- Cevey-Macherel, M., Galetto-Lacour, A., Gervaix, A., Siegrist, C.-A., Bille, J., Bescher-Ninet, B., ... Gehri, M. (2009). Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. *European Journal of Pediatrics*, 168(12), 1429–1436. <https://doi.org/10.1007/s00431-009-0943-y>
- Cherry, J., Haarrison, G., Steinbach, W., Hotez, P., & Kaplan, S. (2014). *Feiging and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases* (6th ed.). Elsevier.
- Chew, D., Mattschoss, S., Horsfall, M., Astley, C., Vaile, J., & Joseph, M. (2012). Patterns of inflammatory activation associated with precipitants of acute coronary syndromes: a case-crossover study. *Internal Medicine Journal*, 42(10), 1096–1103. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2011.02583.x>
- Christ-Crain, M., & Müller, B. (2007). Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *The European Respiratory Journal*, 30(3), 556–573. <https://doi.org/10.1183/09031936.00166106>
- Christ-Crain, M., Stolz, D., Bingisser, R., Müller, C., Miedinger, D., Huber, P. R., ... Müller, B. (2006). Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174(1), 84–93. <https://doi.org/10.1164/rccm.200512-1922OC>
- Cilloniz, C., Martin-Loeches, I., Garcia-Vidal, C., San Jose, A., & Torres, A. (2016). Microbial Etiology of Pneumonia: Epidemiology, Diagnosis and Resistance Patterns. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(12). <https://doi.org/10.3390/ijms17122120>
- Clark, J. (2015). Determining the microbiological cause of a chest infection. *Archives of Disease in Childhood*, 100(2), 193–197. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-305742>
- Coon, E., Maloney, C., & Shen, M. (2015). Antibiotic and Diagnostic Discordance Between ED Physicians and Hospitalists for Pediatric Respiratory Illness. *Hospital Pediatrics*, 5(3), 111–118. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2014-0110>
- Cvitkovic Spik, V., Beovic, B., Pokorn, M., Drole, A., Vidmar, D., Papst, L., ... Müller, M. (2013). Improvement of pneumococcal pneumonia diagnostics by the use of rt-PCR on plasma and respiratory samples. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 45(10), 731–737. <https://doi.org/10.3109/00365548.2013.804631>
- Dakhama, A., Lee, Y., & Gelfand, E. (2005). Virus-Induced Airway Dysfunction. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 24(Supplement), S159–S169.

<https://doi.org/10.1097/01.inf.0000188155.46381.15>

- Davis, C., Stockmann, C., Pavia, A., Byington, C., Blaschke, A., Hersh, A., ... Ampofo, K. (2016). Incidence, Morbidity, and Costs of Human Metapneumovirus Infection in Hospitalized Children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 5(3), 303–311. <https://doi.org/10.1093/jpids/piv027>
- De Kruif, M., Lemaire, L., Giebelen, I., Struck, J., Morgenthaler, N., Papassotiriou, J., ... Van der Poll, T. (2008). The influence of corticosteroids on the release of novel biomarkers in human endotoxemia. *Intensive Care Medicine*, 34(3), 518–522. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0955-x>
- Defilippi, A., Silvestri, M., Tacchella, A., Giacchino, R., Melioli, G., Di Marco, E., ... Rossi, G. A. (2008). Epidemiology and clinical features of Mycoplasma pneumoniae infection in children. *Respiratory Medicine*, 102, 1762–1768. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.06.022>
- Delport, S., & Brisley, T. (2002). Aetiology and outcome of severe community-acquired pneumonia in children admitted to a paediatric intensive care unit. *South African Medical Journal*, 92(11), 907–911. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506595>
- Demers, A., Morency, P., Mbeyo-Yaah, F., Jaffar, S., Blais, C., Somsé, P., ... Pépin, J. (2000). Risk factors for mortality among children hospitalized because of acute respiratory infections in Bangui, Central African Republic. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 19(5), 424–432. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10819338>
- Don, M., Valent, F., Korppi, M., Falleti, E., De Candia, A., Fasoli, L., ... Canciani, M. (2007). Efficacy of serum procalcitonin in evaluating severity of community-acquired pneumonia in childhood. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 39(2), 129–137. <https://doi.org/10.1080/00365540600951283>
- Donoso, A., León, J., Camacho, J., Cruces, P., & Ferrés, M. (2008). Fatal hemorrhagic pneumonia caused by human metapneumovirus in an immunocompetent child. *Pediatrics International*, 50(4), 589–591. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2008.02673.x>
- Elemraid, M., Rushton, S., Thomas, M., Spencer, D., Gennery, A., & Clark, J. (2014). Utility of inflammatory markers in predicting the aetiology of pneumonia in children. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 79(4), 458–462. <https://doi.org/10.1016/J.DIAGMICROBIO.2014.04.006>
- España, P. P., Capelastegui, A., Bilbao, A., Diez, R., Izquierdo, F., Lopez de Goicoetxea, M. J., ... Population Study of Pneumonia (PSoP) Group. (2012). Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 31(12), 3397–3405. <https://doi.org/10.1007/s10096-012-1708-5>
- Fawkner-Corbett, D. W., Duarte, M. C. M. B., Rose, K., Fonceca, A., Bezerra, P., Hopkins, M., ... McNamara, P. S. (2012). The Impact of the H1N1 Influenza Pandemic on Clinical Presentations and Viral Epidemiology of Acute Respiratory Infection in Preschool Children in Brazil. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 31(6), 653–655. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182501ff4>
- Flanders, S. A., Stein, J., Shochat, G., Sellers, K., Holland, M., Maselli, J., ... Gonzales, R. (2004). Performance of a bedside c-reactive protein test in the diagnosis of community-

- acquired pneumonia in adults with acute cough. *The American Journal of Medicine*, 116(8), 529–535. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.11.023>
- Flood, R. G., Badik, J., & Aronoff, S. C. (2008). The Utility of Serum C-Reactive Protein in Differentiating Bacterial from Nonbacterial Pneumonia in Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, PAP(2), 95–99. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318157aced>
- Florin, T. A., Ambroggio, L., Brokamp, C., Rattan, M. S., Crotty, E. J., Kachelmeyer, A., ... Shah, S. S. (2017). Reliability of Examination Findings in Suspected Community-Acquired Pneumonia. *Pediatrics*, 140(3), e20170310. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-0310>
- Fonseca, T. S., Vasconcellos, Â. G., Gendrel, D., Ruuskanen, O., & Nascimento-Carvalho, C. M. (2017). Recovery from childhood community-acquired pneumonia in a developing country: Prognostic value of serum procalcitonin. *Clinica Chimica Acta*. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.12.021>
- Fu, L. Y., Ruthazer, R., Wilson, I., Patel, A., Fox, L. M., Tuan, T. A., ... Hibberd, P. (2006). Brief hospitalization and pulse oximetry for predicting amoxicillin treatment failure in children with severe pneumonia. *Pediatrics*, 118(6), e1822-30. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2673>
- Gabastou, J.-M., Agudelo, C. I., Cristina De Cunto Brandileone, M., Castañeda, E., Silva De Lemos, A. P., Luis, J., ... De Citar, F. (2008). *Caracterización de aislamientos invasivos de S. pneumoniae, H. influenzae y N. meningitidis en América Latina y el Caribe: SIREVA II, 2000-2005*. Retrieved from <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/9968/v24n1a01.pdf?sequence=1>
- Galetto-Lacour, A., Zamora, S. A., & Gervaix, A. (2003). Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics*, 112(5), 1054–1060. <https://doi.org/10.1542/PEDS.112.5.1054>
- Garofalo, R. P., Patti, J., Hintz, K. A., Hill, V., Ogra, P. L., & Welliver, R. C. (2001). Macrophage Inflammatory Protein-1 α (Not T Helper Type 2 Cytokines) Is Associated with Severe Forms of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *The Journal of Infectious Diseases*, 184(4), 393–399. <https://doi.org/10.1086/322788>
- Gentile, A., Bardach, A., Ciapponi, A., Garcia-Marti, S., Aruj, P., Glujovsky, D., ... Ernesto Colindres, R. (2011). Epidemiology of community-acquired pneumonia in children of Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.09.013>
- Gilbert, D. N. (2011). Procalcitonin as a Biomarker in Respiratory Tract Infection. *Clinical Infectious Diseases*, 52(suppl_4), S346–S350. <https://doi.org/10.1093/cid/cir050>
- Gill, S., Wight, T. N., & Frevert, C. W. (2010). Proteoglycans: Key Regulators of Pulmonary Inflammation and the Innate Immune Response to Lung Infection. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*, 293(6), 968–981. <https://doi.org/10.1002/ar.21094>
- Hanley, J. A., & McNeil, B. J. (1982). The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, 143(1), 29–36. <https://doi.org/10.1148/radiology.143.1.7063747>

- Harris, M., Clark, J., Coote, N., Fletcher, P., Harnden, A., McKean, M., ... British Thoracic Society Standards of Care Committee. (2011). British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*, *66 Suppl 2*(Suppl 2), ii1-23. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200598>
- Hazir, T., Nisar, Y. Bin, Qazi, S. A., Khan, S. F., Raza, M., Zameer, S., & Masood, S. A. (2006). Chest radiography in children aged 2-59 months diagnosed with non-severe pneumonia as defined by World Health Organization: descriptive multicentre study in Pakistan. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *333*(7569), 629. <https://doi.org/10.1136/bmj.38915.673322.80>
- Higdon, M. M., Le, T., O'Brien, K. L., Murdoch, D. R., Prosperi, C., Baggett, H. C., ... Mitchell, J. (2017). Association of C-Reactive Protein With Bacterial and Respiratory Syncytial Virus–Associated Pneumonia Among Children Aged ≤ 5 Years in the PERCH Study. *Clinical Infectious Diseases*, *64*(suppl_3), S378–S386. <https://doi.org/10.1093/cid/cix150>
- Hoffmann, G., Czechowski, M., Schloesser, M., & Schobersberger, W. (2002). Procalcitonin amplifies inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in vascular smooth muscle cells. *Critical Care Medicine*, *30*(9), 2091–2095. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000025215.25664.AD>
- Hohenthal, U., Hurme, S., Helenius, H., Heiro, M., Meurman, O., Nikoskelainen, J., & Kotilainen, P. (2009). Utility of C-reactive protein in assessing the disease severity and complications of community-acquired pneumonia. *Clinical Microbiology and Infection*, *15*(11), 1026–1032. <https://doi.org/10.1111/J.1469-0691.2009.02856.X>
- Hopstaken, R. M., Muris, J. W., Knottnerus, J. A., Kester, A. D., Rinkens, P. E., & Dinant, G. J. (2003). Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection. *The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners*, *53*(490), 358–364. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12830562>
- Huang, D. T., Weissfeld, L. A., Kellum, J. A., Yealy, D. M., Kong, L., Martino, M., ... GenIMS Investigators. (2008). Risk Prediction With Procalcitonin and Clinical Rules in Community-Acquired Pneumonia. *Annals of Emergency Medicine*, *52*(1), 48–58.e2. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2008.01.003>
- INEC. (2014). *Anuario de Estadísticas Hospitalarias, Egresos y camas 2013. Ecuador*.
- INEC. (2016). *Estadísticas Vitales: Registro Estadístico de Nacidos vivos y defunciones 2016*. Retrieved from http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Nacimientos_Defunciones/2016/Presentacion_Nacimientos_y_Defunciones_2016.pdf
- Jain, S., Ampofo, K., Arnold, S. R., & Finelli, L. (2011). *Etiology of Community-acquired Pneumonia among Hospitalized Children in the United States: Preliminary Data from the CDC Etiology of Pneumonia in the Community (EPIC) Study*. Boston.
- Jain, S., Williams, D. J., Arnold, S. R., Ampofo, K., Bramley, A. M., Reed, C., ... Finelli, L. (2015). Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Children. *New England Journal of Medicine*, *372*(9), 835–845. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405870>
- Johansson, N., Kalin, M., Backman-Johansson, C., Larsson, A., Nilsson, K., & Hedlund, J.

- (2014). Procalcitonin levels in community-acquired pneumonia – correlation with aetiology and severity. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 46(11), 787–791. <https://doi.org/10.3109/00365548.2014.945955>
- Johnson, J. E., Gonzales, R. A., Olson, S. J., Wright, P. F., & Graham, B. S. (2007). The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection. *Modern Pathology*, 20(1), 108–119. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800725>
- Keramat, F., Ghasemi, H., Abdoli, E., Aghdam, A., & Poorolajal, J. (2018). Association of serum procalcitonin and c-reactive protein levels with cUrB-65 criteria among patients with community-acquired pneumonia. *International Journal of General Medicine*, 11.
- Khan, D. A., Rahman, A., & Khan, F. A. (2010). Is procalcitonin better than C-reactive protein for early diagnosis of bacterial pneumonia in children? *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 24(1), 1–5. <https://doi.org/10.1002/jcla.20333>
- Kliegman, R. M., & Stanton, B. F. (2016). *Nelson Tratado de Pediatria* (20th ed.). Elsevier.
- Klig, J. E. (2006). Office pediatrics: current perspectives on the outpatient evaluation and management of lower respiratory infections in children. *Current Opinion in Pediatrics*, 18(1), 71–76. <https://doi.org/10.1097/01.mpo.0000192520.48411.fa>
- Korppi, M., & Remes, S. (2001). Serum procalcitonin in pneumococcal pneumonia in children. *The European Respiratory Journal*, 17(4), 623–627. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11401055>
- Korppi, M., Remes, S., & Heiskanen-Kosma, T. (2003). Serum procalcitonin concentrations in bacterial pneumonia in children: a negative result in primary healthcare settings. *Pediatric Pulmonology*, 35(1), 56–61. <https://doi.org/10.1002/ppul.10201>
- Koster, M. J., Broekhuizen, B. D. L., Minnaard, M. C., Balemans, W. A. F., Hopstaken, R. M., De Jong, P. A., & Verheij, T. J. M. (2013). Diagnostic properties of C-reactive protein for detecting pneumonia in children. *Respiratory Medicine*, 107, 1087–1093. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.04.012>
- Krüger, S., & Welte, T. (2012). Biomarkers in community-acquired pneumonia. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 6(2), 203–214. <https://doi.org/10.1586/ers.12.6>
- Lee, J.-H., Chun, J.-K., Kim, D. S., Park, Y., Choi, J. R., & Kim, H.-S. (2010). Identification of Adenovirus, Influenza Virus, Parainfluenza Virus, and Respiratory Syncytial Virus by Two Kinds of Multiplex Polymerase Chain Reaction (PCR) and a Shell Vial Culture in Pediatric Patients with Viral Pneumonia. *Yonsei Medical Journal*, 51(5), 761. <https://doi.org/10.3349/ymj.2010.51.5.761>
- Lee, J. Y., Hwang, S. J., Shim, J. W., Jung, H. L., Park, M. S., Woo, H. Y., & Shim, J. Y. (2010). Clinical Significance of Serum Procalcitonin in Patients with Community-acquired Lobar Pneumonia. *The Korean Journal of Laboratory Medicine*, 30(4), 406. <https://doi.org/10.3343/kjlm.2010.30.4.406>
- Lipsett, S. C., Monuteaux, M. C., Bachur, R. G., Finn, N., & Neuman, M. I. (2018). Negative Chest Radiography and Risk of Pneumonia. *Pediatrics*, 142(3), e20180236. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0236>
- Long, S., Prober, C., & Fischer, M. (2018). *Acute pneumonia and its complications in: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* (5th ed.). Philadelphia: Elsevier.

- Lucero, M. G., Dulalia, V. E., Nillos, L. T., Williams, G., Parreño, R. A. N., Nohynek, H., ... Makela, H. (2009). Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD004977. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004977.pub2>
- Lüsebrink, J., Wittleben, F., Schildgen, V., & Schildgen, O. (2009). Human bocavirus - insights into a newly identified respiratory virus. *Viruses*, 1(1), 3–12. <https://doi.org/10.3390/v1010003>
- Lynch, T., Platt, R., Gouin, S., Larson, C., & Patenaude, Y. (2004). Can we predict which children with clinically suspected pneumonia will have the presence of focal infiltrates on chest radiographs? *Pediatrics*, 113(3 Pt 1), e186-9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14993575>
- Madhi, S. A., Klugman, K. P., & Vaccine Trialist Group. (2004). A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nature Medicine*, 10(8), 811–813. <https://doi.org/10.1038/nm1077>
- Maeng, S. H., Yoo, H. S., Choi, S.-H., Yoo, K. H., Kim, Y.-J., Sung, K. W., ... Koo, H. H. (2012). Impact of parainfluenza virus infection in pediatric cancer patients. *Pediatric Blood & Cancer*, 59(4), 708–710. <https://doi.org/10.1002/pbc.23390>
- Mahabee-Gittens, E. M., Grupp-Phelan, J., Brody, A. S., Donnelly, L. F., Bracey, S. E. A., Duma, E. M., ... Slap, G. B. (2005). Identifying children with pneumonia in the emergency department. *Clinical Pediatrics*, 44(5), 427–435. <https://doi.org/10.1177/000992280504400508>
- Mamtani, M., Patel, A., Hibberd, P. L., Tuan, T. A., Jeena, P., Chisaka, N., ... Kulkarni, H. (2009). A clinical tool to predict failed response to therapy in children with severe pneumonia. *Pediatric Pulmonology*, 44(4), 379–386. <https://doi.org/10.1002/ppul.21014>
- Marnell, L., Mold, C., & Du Clos, T. W. (2005). C-reactive protein: Ligands, receptors and role in inflammation. *Clinical Immunology*, 117(2), 104–111. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2005.08.004>
- Masiá, M., Gutiérrez, F., Shum, C., Padilla, S., Navarro, J. C., Flores, E., & Hernández, I. (2005). Usefulness of Procalcitonin Levels in Community-Acquired Pneumonia According to the Patients Outcome Research Team Pneumonia Severity Index. *Chest*, 128(4), 2223–2229. <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2223>
- Mayordomo-Colunga, J., Medina, A., Rey, C., Díaz, J. J., Concha, A., Los Arcos, M., & Menéndez, S. (2009). Predictive factors of non invasive ventilation failure in critically ill children: a prospective epidemiological study. *Intensive Care Medicine*, 35(3), 527–536. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1346-7>
- Mccollum, E. D., King, C., Hollowell, R., Zhou, J., Colbourn, T., Nambiar, B., ... Hay Burgess, D. C. (2015). Predictors of treatment failure for non-severe childhood pneumonia in developing countries – systematic literature review and expert survey – the first step towards a community focused mHealth risk-assessment tool? *BMC Pediatrics*. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0392-x>
- McCullers, J. A., & Bartmess, K. C. (2003). Role of Neuraminidase in Lethal Synergism between Influenza Virus and *Streptococcus pneumoniae*. *The Journal of Infectious*

- Diseases*, 187(6), 1000–1009. <https://doi.org/10.1086/368163>
- McIntosh, K. (2002). Community-acquired pneumonia in children. *The New England Journal of Medicine*, 346(6), 429–437. <https://doi.org/10.1056/NEJMra011994>
- Menéndez, R., Sahuquillo-Arce, J. M., Reyes, S., Martínez, R., Polverino, E., Cillóniz, C., ... Torres, A. (2012). Cytokine Activation Patterns and Biomarkers Are Influenced by Microorganisms in Community-Acquired Pneumonia. *Chest*, 141(6), 1537–1545. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1446>
- Ministerio de Salud Pública. (2017). Neumonía adquirida en la comunidad en pacientes de 3 meses a 15 años. *Guías Del Ministerio de Salud Pública*.
- Mold, C., Gewurz, H., & Du Clos, T. W. (1999). Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacology*, 42(1–3), 23–30. [https://doi.org/10.1016/S0162-3109\(99\)00007-7](https://doi.org/10.1016/S0162-3109(99)00007-7)
- Morgenthaler, N. G., Struck, J., Chancerelle, Y., Weglöhner, W., Agay, D., Bohuon, C., ... Müller, B. (2003). Production of Procalcitonin (PCT) in Non-Thyroidal Tissue after LPS Injection. *Hormone and Metabolic Research*, 35(5), 290–295. <https://doi.org/10.1055/s-2003-41304>
- Moulin, F., Raymond, J., Lorrot, M., Marc, E., Coste, J., Iniguez, J. L., ... Gendrel, D. (2001). Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Archives of Disease in Childhood*, 84(4), 332–336. <https://doi.org/10.1136/ADC.84.4.332>
- MSP. (2018). *Gaceta epidemiológica semanal No. 40*.
- Murphy, C. G., van de Pol, A. C., Harper, M. B., & Bachur, R. G. (2007). Clinical Predictors of Occult Pneumonia in the Febrile Child. *Academic Emergency Medicine*, 14(3), 243–249. <https://doi.org/10.1197/j.aem.2006.08.022>
- Murtagh, P., Cerqueiro, C., Halac, A., Avila, M., Salomón, H., & Weissenbacher, M. (1993). Acute lower respiratory infection in Argentinian children: a 40 month clinical and epidemiological study. *Pediatric Pulmonology*, 16(1), 1–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8414734>
- Nascimento-Carvalho, C. M., Cardoso, M.-R. A., Barral, A., Araújo-Neto, C. A., Guerin, S., Saukkoriipi, A., ... Gendrel, D. (2010). Procalcitonin is useful in identifying bacteraemia among children with pneumonia. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 42(9), 644–649. <https://doi.org/10.3109/00365541003796775>
- Nascimento-Carvalho, C. M., Cardoso, M.-R. A., Ruuskanen, O., & Lappalainen, M. (2011). Sole infection by human metapneumovirus among children with radiographically diagnosed community-acquired pneumonia in a tropical region. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 5(4), 285–287. <https://doi.org/10.1111/j.1750-2659.2011.00206.x>
- Niederman, M. S. (2008). Biological Markers to Determine Eligibility in Trials for Community-Acquired Pneumonia: A Focus on Procalcitonin. *Clinical Infectious Diseases*, 47(S3), S127–S132. <https://doi.org/10.1086/591393>
- Nijsten, M. W., Olinga, P., The, T. H., de Vries, E. G., Koops, H. S., Groothuis, G. M., ... Zwaveling, J. H. (2000). Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Critical Care Medicine*, 28(2), 458–461. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10708183>

- Oberhoffer, M., Stonāns, I., Russwurm, S., Stonāne, E., Vogelsang, H., Junker, U., ... Reinhart, K. A. (1999). Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. Retrieved from <https://www.semanticscholar.org/paper/Procalcitonin-expression-in-human-peripheral-blood-Oberhoffer-Stonāns/0ef928d63bf8606691d93d1ce5a2b77c7304c362>
- Olarte, L., Barson, W. J., Barson, R. M., Romero, J. R., Bradley, J. S., Tan, T. Q., ... Kaplan, S. L. (2017). Pneumococcal Pneumonia Requiring Hospitalization in US Children in the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Era. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 64(12), 1699–1704. <https://doi.org/10.1093/cid/cix115>
- Ou, Z.-Y., Zeng, Q.-Y., Wang, F.-H., Xia, H.-M., Lu, J.-P., Xia, J.-Q., ... Zhou, R. (2008). Retrospective study of adenovirus in autopsied pulmonary tissue of pediatric fatal pneumonia in South China. *BMC Infectious Diseases*, 8(1), 122. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-122>
- Palafox, M., Guiscafré, H., Reyes, H., Munoz, O., & Martínez, H. (2000). Diagnostic value of tachypnoea in pneumonia defined radiologically. *Archives of Disease in Childhood*, 82(1), 41–45. <https://doi.org/10.1136/ADC.82.1.41>
- Peltola, V., Mertsola, J., & Ruuskanen, O. (2006). Comparison of total white blood cell count and serum C-reactive protein levels in confirmed bacterial and viral infections. *The Journal of Pediatrics*, 149(5), 721–724. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.08.051>
- Pereira, J. C., & Escuder, M. M. (1998). The importance of clinical symptoms and signs in the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Journal of Tropical Pediatrics*, 44(1), 18–24. <https://doi.org/10.1093/tropej/44.1.18>
- Pereira, J. M., Teixeira-Pinto, A., Basílio, C., Sousa-Dias, C., Mergulhão, P., & Paiva, J. A. (2013). Can we predict pneumococcal bacteremia in patients with severe community-acquired pneumonia? *Journal of Critical Care*, 28(6), 970–974. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.04.016>
- Popowitch, E. B., O'Neill, S. S., & Miller, M. B. (2013). Comparison of the Biofire FilmArray RP, Genmark eSensor RVP, Luminex xTAG RVPv1, and Luminex xTAG RVP Fast Multiplex Assays for Detection of Respiratory Viruses. *Journal of Clinical Microbiology*, 51(5), 1528–1533. <https://doi.org/10.1128/JCM.03368-12>
- Prat, C., Domínguez, J., Rodrigo, C., Gimenez, M., Azuara, M., Jimenez, O., ... Ausina, V. (2003). Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in children with lower respiratory tract infection. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 22(11), 963–967. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000095197.72976.4f>
- Principi, N., & Esposito, S. (2011). Management of severe community-acquired pneumonia of children in developing and developed countries. *Thorax*, 66(9), 815–822. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.142604>
- Rudan, I., Boschi-Pinto, C., Biloglav, Z., Mulholland, K., & Campbell, H. (2008). Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bulletin of the World Health Organization*, 86(5). <https://doi.org/10.2471/BLT.07.048769>
- Ruuskanen, O., Lahti, E., Jennings, L. C., & Murdoch, D. R. (2011). Viral pneumonia. *The*

- Lancet*, 377(9773), 1264–1275. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61459-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61459-6)
- Scott, J. A. G., Wonodi, C., Moïsi, J. C., Deloria-Knoll, M., DeLuca, A. N., Karron, R. A., ... Pneumonia Methods Working Group, the P. M. W. (2012). The definition of pneumonia, the assessment of severity, and clinical standardization in the Pneumonia Etiology Research for Child Health study. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 54 Suppl 2(Suppl 2), S109-16. <https://doi.org/10.1093/cid/cir1065>
- Selva, L., Benmessaoud, R., Lanaspá, M., Jroundi, I., Moraleda, C., Acacio, S., ... Muñoz-Almagro, C. (2013). Detection of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B by real-time PCR from dried blood spot samples among children with pneumonia: a useful approach for developing countries. *PLoS One*, 8(10), e76970. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076970>
- Shah, S. N., Bachur, R. G., Simel, D. L., & Neuman, M. I. (2017). Does This Child Have Pneumonia? *JAMA*, 318(5), 462. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.9039>
- Shah, S. S., Florin, T. A., & Ambroggio, L. (2018). Procalcitonin in Childhood Pneumonia. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 7(1), 54–55. <https://doi.org/10.1093/jpids/piw095>
- Shi, T., McLean, K., Campbell, H., & Nair, H. (2015). Aetiological role of common respiratory viruses in acute lower respiratory infections in children under five years: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health*, 5(1). <https://doi.org/10.7189/jogh.05.010408>
- Simon, L., Gauvin, F., Amre, D. K., Saint-Louis, P., & Lacroix, J. (2004). Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 39(2), 206–217. <https://doi.org/10.1086/421997>
- Smyth, A., Carty, H., & Hart, C. A. (1998). Clinical predictors of hypoxaemia in children with pneumonia. *Annals of Tropical Paediatrics*, 18(1), 31–40. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9691999>
- Smyth, R. L., Mobbs, K. J., O’Hea, U., Ashby, D., & Hart, C. A. (2002). Respiratory syncytial virus bronchiolitis: disease severity, interleukin-8, and virus genotype. *Pediatric Pulmonology*, 33(5), 339–346. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11948978>
- Stockmann, C., Ampofo, K., Killpack, J., Williams, D. J., Edwards, K. M., Grijalva, C. G., ... Blaschke, A. J. (2018). Procalcitonin Accurately Identifies Hospitalized Children With Low Risk of Bacterial Community-Acquired Pneumonia. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 7(1), 46–53. <https://doi.org/10.1093/jpids/piw091>
- The WHO Young Infants Study Group. (1999). Bacterial etiology of serious infections in young infants in developing countries: results of a multicenter study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 18(10 Suppl), S17-22. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10530569>
- Thomson, A., & Harris, M. (2016). *Community-acquired pneumonia in children: what’s new?* <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200671>

- Toikka, P., Irjala, K., Juvén, T., Virkki, R., Mertsola, J., Leinonen, M., & Ruuskanen, O. (2000). Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, *19*(7), 598–602. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10917215>
- UNICEF. (2016). Pneumonia. Retrieved October 17, 2018, from https://www.unicef.org/health/index_91917.html
- Van Schaik, S. M., Obot, N., Enhorning, G., Hintz, K., Gross, K., Hancock, G. E., ... Welliver, R. C. (2000). Role of interferon gamma in the pathogenesis of primary respiratory syncytial virus infection in BALB/c mice. *Journal of Medical Virology*, *62*(2), 257–266. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11002257>
- Viasus, D., Simonetti, A., Garcia-Vidal, C., & Carratalà, J. (2013). Prediction of prognosis by markers in community-acquired pneumonia. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, *11*(9), 917–929. <https://doi.org/10.1586/14787210.2013.825442>
- Vigushin, D. M., Pepys, M. B., & Hawkins, P. N. (1993). Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *Journal of Clinical Investigation*, *91*(4), 1351–1357. <https://doi.org/10.1172/JCI116336>
- Virkki, R., Juven, T., Rikalainen, H., Svedström, E., Mertsola, J., & Ruuskanen, O. (2002). Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax*, *57*(5), 438–441. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11978922>
- Waites, K. B., & Talkington, D. F. (2004). Mycoplasma pneumoniae and Its Role as a Human Pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*, *17*(4), 697–728. <https://doi.org/10.1128/CMR.17.4.697-728.2004>
- Weber, M. W., Mulholland, E. K., & Greenwood, B. M. (1998). Respiratory syncytial virus infection in tropical and developing countries. *Tropical Medicine & International Health : TM & IH*, *3*(4), 268–280. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9623927>
- Welliver, R. C. (2008). The Immune Response to Respiratory Syncytial Virus Infection: Friend or Foe? *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, *34*(2), 163–173. <https://doi.org/10.1007/s12016-007-8033-2>
- Welliver, T. P., Garofalo, R. P., Hosakote, Y., Hintz, K. H., Avendano, L., Sanchez, K., ... Welliver, Sr., R. C. (2007). Severe Human Lower Respiratory Tract Illness Caused by Respiratory Syncytial Virus and Influenza Virus Is Characterized by the Absence of Pulmonary Cytotoxic Lymphocyte Responses. *The Journal of Infectious Diseases*, *195*(8), 1126–1136. <https://doi.org/10.1086/512615>
- Williams, D. J., Hall, M., Auger, K. A., Tieder, J. S., Jerardi, K. E., Queen, M. A., ... Shah, S. S. (2015). Association of White Blood Cell Count and C-Reactive Protein with Outcomes in Children Hospitalized for Community-acquired Pneumonia. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, *34*(7), 792–793. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000724>
- World Health Organization. (2011). Pneumonia is the leading cause of death in children. Retrieved July 13, 2018, from http://www.who.int/maternal_child_adolescent/news_events/news/2011/pneumonia/en/
- World Health Organization. (2012). *Recommendations for management of common childhood conditions Newborn conditions, dysentery, pneumonia, oxygen use and delivery, common*

causes of fever, severe acute malnutrition and supportive care. Retrieved from http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44774/9789241502825_eng.pdf?sequence=1

- World Health Organization. (2016). *Pneumonia Fact Sheet*. Geneva, Switzerland. Retrieved from <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>
- World Health Organization, Department of Maternal, N. C. and A. H., & World Health Organization. (2014). *Revised who classification and treatment of pneumonia in children at health facilities: evidence summaries*.
- Yadav, K. K., Awasthi, S., Takia, L., Agarwal, J., & Agarwal, G. G. (2015). Procalcitonin and C-reactive protein in WHO defined severe and very severe community acquired pneumonia: A hospital based cross-sectional study. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2015.11.005>
- Yehia, M., Seify, E., Fouda, E. M., Ibrahim, H. M., Fathy, M. M., Al, A., ... Elbanna, S. (2016). Microbial etiology of community-acquired-pneumonia among infants and children admitted to the pediatric hospital, Ain Shams University. *European Journal of Microbiology and Immunology*, 6, 206–214. <https://doi.org/10.1556/1886.2016.00022>
- Zander, D., & Farver, C. (2018). *Pulmonary Pathology*. *Pulmonary Pathology*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-39308-9.00010-8>