

Trabajo de Fin de Grado Medicina:
*Utilidad de la determinación seriada
de la proteína C reactiva en el manejo
del paciente pediátrico diagnosticado
de neumonía adquirida en la
comunidad con antibioterapia*

Autora: Miriam Piró Polo

Tutor: Jesús Lucas García

Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario de Castellón

Curso 2017 – 2018

Índice

Autorización para la presentación del TFG.....	pág. 3
Abreviaturas/abreviattions.....	pág. 4
Resumen.....	pág. 5
Abstract.....	pág. 6
Extended summary	pág. 7
Introducción.....	pág. 10
Material y métodos.....	pág. 12
Resultados.....	pág. 15
Discusión.....	pág. 22
Bibliografía.....	pág. 26
Anexos	
1. Cronología.....	pág. 28
2. Imagen.....	pág. 29
3. Gráficos.....	pág. 29
4. Tablas.....	pág. 31



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: Utilidad de la determinación seriada de la proteína C reactiva en el manejo del paciente pediátrico diagnosticado de neumonía adquirida en la comunidad con antibioterapia.

ALUMNO/A: Miriam Piró Polo

DNI: 26760783 F

PROFESOR/A TUTOR/A: Jesús Lucas García

Fdo (Tutor/a):



COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno):

Abreviaturas

Neumonía adquirida en la comunidad: NAC

Proteína C reactiva: PCR

Murmullo vesicular conservado: MVC

Latido por minuto: lpm

Respiraciones por minuto: rpm

Intervalo intercuartílico: IQR

Abbreviations

Community-acquired pneumonia: CAP

C-reactive protein: CRP

Resumen

Introducción. Es habitual en la práctica clínica solicitar una PCR de control en pacientes diagnosticados de NAC con buena evolución clínica. No obstante, no existe acuerdo bibliográfico sobre la utilidad de la PCR como medida de efectividad de la antibioterapia. Por tanto nuestro objetivo es evaluar su utilidad como prueba predictiva de mejoría clínica en el seguimiento de niños diagnosticados de NAC con antibioterapia y determinar qué variables se relacionan con sus niveles durante su seguimiento.

Material y métodos. Estudio observacional retrospectivo de cohortes históricas, incluye 151 niños ingresados con el diagnóstico de NAC en el Hospital General Universitario de Castellón entre 2016 y 2017.

Resultados. Los pacientes ingresados con NAC con antibioterapia y buena evolución clínica presentan una mediana de reducción de la PCR respecto al ingreso de 81.41% (IQR 73.66 – 87.43%). En el 93% de los pacientes disminuyó más de un 50%. La presencia de derrame pleural se asocia a una menor reducción de PCR y se relaciona con mayor duración de la fiebre previa al antibiótico.

Conclusión. La PCR es un parámetro analítico predictivo de mejoría clínica, no obstante no está justificado su uso en pacientes con NAC que evolucionan favorablemente. Sin embargo, sería útil si presentan derrame pleural para determinar la duración de la antibioterapia.

Palabras clave: neumonía adquirida en la comunidad, neumonía típica, neumonía atípica, pediatría, proteína C reactiva, derrame pleural.

Abstract

Introduction. Requesting control PCR in patients diagnosed with CAP with good clinical evolution is common in clinical practice. However, there isn't bibliographic agreement on the usefulness of CRP as a measure of the effectiveness of antibiotic therapy. Therefore, our objective is to evaluate its usefulness as a predictive test of clinical improvement in the follow-up of children diagnosed with CAP with antibiotherapy and to determine which variables are related to their levels during their follow-up.

Materials and methods. Retrospective observational study of historical cohorts, includes 151 children admitted with the diagnosis of CAP in the Hospital General University of Castellón between 2016 and 2017.

Results. Patients admitted with NAC with antibiotherapy and good clinical course present a median reduction of CRP with respect to admission of 81.41% (IQR 73.66 - 87.43%). In 93% of patients, it decreased more than 50%. The presence of pleural effusion is associated with a lower reduction of CRP and it is associated with longer duration of fever prior to the antibiotic.

Conclusion. CRP is an analytical parameter predictive of clinical improvement, although its use is not justified in patients with CAP who progress favorably. However, it would be useful if they present a pleural effusion to determine the duration of intravenous antibiotic therapy.

Key words: community-acquired pneumonia, typical pneumonia, atypical pneumonia, pediatrics, C-reactive protein, pleural effusion

Extended Summary

Introduction

Community-acquired pneumonia (CAP) is one of the most frequent causes of hospital admission in children. It is defined as fever and/or respiratory symptomatology with pulmonary infiltrate on chest radiography.

CAP can be classified into typical pneumonia (caused mainly by *Streptococcus pneumoniae*) or atypical (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, virus).

In clinical practice, C-reactive protein (CRP) is usually requested as a marker of clinical improvement during admission after antibiotic treatment. CRP is a serum protein that is synthesized a few hours after the onset of an inflammation process.

Several studies suggest that high CRP indicates therapeutic failure. However, we haven't found studies that justify CRP measurement in patients with CAP with good clinical evolution.

Thus, the aim of our study is to know the clinical usefulness of CRP measurements through the clinical follow-up of a group of children diagnosed with uncomplicated CAP, since there isn't bibliographic agreement.

Material and methods

It is a retrospective observational study of historical cohorts. The study includes patients between 1 month and 14 years admitted to pediatrics at the Hospital General University of Castellón between 2016 and 2017 with the diagnosis of CAP.

The diagnostic criteria for pneumonia included a new infiltration in the chest x-ray of thorax or signs/symptoms of infection of the respiratory low tract or both.

We reviewed retrospectively of the clinical histories the patients included in the study.

Results

Our study included 151 children admitted with the diagnosis of CAP, with a median age of 3.11 years (IQR: 1.37 - 5.52 years), 55% of them were female.

The patients went to the hospital due to bad general state (70.86%), dry cough (47.02%) with fever between 38-39°C (40.40%). In pulmonary auscultation, 24.50% and 18.54% of the patients presented subcrepitating and crepitating respectively.

Chest x-ray of the admission was mostly described as pulmonary condensation in typical and atypical pneumonia. The 5.33% of the patients associated pleural effusion.

61% of the patients had typical pneumonia and 31.11%, atypical. Atypical pneumonia was caused in 45% by Mycoplasma and in 9% by Chlamydia.

As for the parameters of bacterial infection, the patients with typical pneumonia presented a median of leukocytes of 15820/mm³ (IQR: 10520 - 20840/mm³), 1.4 ng/ml of procalcitonina (IQR: 0.72 - 2.83 ng/ml) and 69.91 mg/l of CRP (IQR: 28.84 - 135.57 mg/l). On the other hand, the atypical pneumonia was presenting a median 10750/mm³ of leukocytes (IQR: 7300 - 14200/mm³), 0.16 ng/ml of procalcitonina (IQR: 0.135 - 0.545 ng/ml) and 23.92 mg/l of CRP (IQR: 10.47 - 46.41 mg/l).

Regarding treatment, in case of typical pneumonia, the most used was ampicillin (44.22%) followed by amoxicillin (23.74%). In contrast, in atypical pneumonia, the most prescribed antibiotic was a macrolide (66.66%).

Analytical statistics

After antibiotic treatment, the CRP decreased a median of 81.41% (IQR 73.66 - 87.43). In this way, CRP decreases more than 50% in 93% of patients.

Pleural effusion is the only variable that is not related to a 50% reduction in CRP (p 0.018). In addition, patients with pleural effusion had more hours of evolution of fever before the start of antibiotic treatment (p 0.024)

In relation to the type of pneumonia, we found statistically significant differences in relation to the age of the patients, in such a way that the median age in atypical pneumonias was 3.79 years (IQR 1.86 – 7.58 years) while in typical pneumonias was 2.76 years (IQR 1.31 - 4.76 years).

Regarding the infectious parameters, we have also found statistically significant differences so that typical pneumonias had higher values in terms of leukocytes, CRP and procalcitonin compared to atypical pneumonia.

Discussion

The measurement of CRP as a clinical control in children with CAP and good clinical evolution is common in clinical practice.

In our study, CRP demonstrated the effectiveness of antibiotic treatment, since CRP decreased in 93% of patients after administering the antibiotic and the disappearance of fever. Therefore, we believe that in pneumonia without complications it isn't necessary to measure CRP as a control. Except, in the case of pleural effusion, in which the control CRP is useful to determine the duration of the antibiotic.

We also studied the differences between typical and atypical pneumonia. Thus, typical pneumonia presents higher values of CRP, procalcitonin and leukocytes than atypical pneumonia. In contrast, atypical pneumonia occurs in older children.

However, in our study, the type of pneumonia can't be oriented according to the chest x-ray because pulmonary condensation prevails in both pneumonias.

The etiology is difficult to determine in the hospital. Serology determined 54% of the atypical etiologies. In contrast, serology isn't useful in typical pneumonia, since it didn't determine any etiology.

The treatment was varied in our patients, but effective in all cases since CRP decreased in 93.33% of the patients.

The main limitations of our study were the low statistical power of our results, absence of external validity and information bias (the researchers didn't directly observe the patients).

Our study may have clinical relevance, because if our results are corroborated, it would change the daily practice in the hospital and we would avoid a second analysis of blood to a children, since it has been shown that it is not necessary, except in the case that patients associate pleural effusion.

Introducción

Las infecciones respiratorias agudas son una de las causas más frecuentes de morbimortalidad en los niños. Entre ellas se encuentra la neumonía, definida como fiebre y/o sintomatología respiratoria asociada a la presencia de un infiltrado pulmonar en la radiografía de tórax [1, 11]. Hablaremos de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) cuando la infección haya sido adquirida en un paciente que no haya permanecido hospitalizado los 7 días previos, o bien dentro de las 48 horas tras su ingreso en un centro hospitalario. Si no es así y se sospecha infección hospitalaria se denomina neumonía nosocomial [2].

La neumonía también se puede clasificar según su etiología en dos grupos: neumonía típica (bacterianas, principalmente por *Streptococcus pneumoniae*) o atípicas (por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, virus). La clínica nos ayudará a orientar el agente etiológico: la típica cursa con fiebre elevada, tos productiva y dolor pleurítico; en cambio, la atípica con tos seca, astenia y fiebre menos elevada [2, 9, 11]. Asimismo, la radiografía simple de tórax permite confirmar la sospecha clínica de neumonía. La presencia de infiltrados alveolares o condensación pulmonar refleja habitualmente infección bacteriana y son suficientes para indicar tratamiento antibiótico [1, 8].

Por lo tanto, la identificación del agente causal es excepcional en el medio extrahospitalario y muy difícil en el hospitalario, por lo que debemos basar el tratamiento antibiótico en la sospecha del agente causal, por el cuadro clínico, grupo de edad y exámenes complementarios si fueran necesarios [3, 10].

Una prueba que se suele solicitar de forma habitual en la práctica clínica para diagnosticar la neumonía es la proteína C reactiva (PCR). La PCR es una proteína sérica de fase aguda sintetizada en el hígado ante el estímulo de la interleuquina-6, que aparece en sangre periférica pocas horas después del inicio del proceso de inflamación [4]. Por ello, las concentraciones séricas elevadas de PCR se utilizan para ayudar a diagnosticar la infección aunque no es determinante para conocer la etiología, sin embargo, y sin ser patognomónico, un incremento sérico de la PCR, procalcitonina y leucocitosis, orienta hacia una etiología bacteriana típica [2].

Asimismo, es una práctica habitual en nuestros hospitales su empleo como marcador de mejoría de la infección tras la instauración del tratamiento antibiótico. Sin embargo, algunos estudios sugieren que una PCR elevada es relativamente inespecífica y no está directamente relacionado con la severidad de la neumonía [1,5]; en cambio, otros estudios afirman que la PCR es útil en el seguimiento de dicha enfermedad pues su elevación está relacionada con fracaso terapéutico o peor pronóstico [3, 6, 7].

Así pues, el objetivo de nuestro estudio es conocer la utilidad clínica de las mediciones de PCR en el seguimiento clínico de un grupo de niños diagnosticados de neumonía, ya que no existe acuerdo bibliográfico sobre el papel de la PCR en el control clínico de la NAC.

Hipótesis del estudio

La determinación de la PCR durante el seguimiento es útil como prueba predictiva de mejoría clínica en pacientes pediátricos ingresados con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad con antibioterapia.

Objetivo primario

El objetivo primario es determinar la utilidad de la PCR como prueba predictiva de mejoría clínica en el seguimiento de niños diagnosticados de NAC con antibioterapia.

Objetivos secundarios

1. Análisis descriptivos de las diferentes tipos de neumonía adquirida en la comunidad en pacientes pediátricos ingresados en la sala de pediatría del Hospital General Universitario de Castellón.

2. Identificar variables clínicas que se relacionan con los niveles de PCR durante el seguimiento clínico.

Material y métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional retrospectivo de cohortes históricas analítico.

Periodo de estudio.

1 de Enero de 2016 - 31 de Diciembre de 2017.

Población de estudio

El criterio de inclusión fue pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 mes y 14 años ingresados en la sala de Pediatría del Hospital General Universitario de Castellón entre los años 2016 y 2017 con el diagnóstico de NAC.

Los criterios de exclusión son los siguientes:

1. Pacientes menores de 1 mes.
2. Pacientes trasladados a otros hospitales.
3. Pacientes con inmunodeficiencia congénita o adquirida.
4. Pacientes con insuficiencia hepática.
5. Pacientes trasplantados.
6. Pacientes con diagnóstico de neumonía nosocomial.
7. Pacientes con otras patologías que, a criterio de los investigadores, pueda existir un factor de confusión para una evaluación correcta de los resultados.

Metodología.

Revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 mes y 14 años ingresados en la sala de Pediatría del Hospital General Universitario de Castellón entre los años 2016 y 2017 con el diagnóstico de NAC.

Las variables recogidas para este estudio se describen a continuación: número de identificación (como variable clave), fecha de nacimiento, fecha de ingreso, fecha de alta, fecha PCR de control, sexo, fiebre (codificada como $<38^{\circ}\text{C}$, $38 - 39^{\circ}\text{C}$ o $>39^{\circ}\text{C}$), horas de evolución de la fiebre anterior y durante el ingreso, tipo de neumonía, auscultación pulmonar (codificada como murmullo vesicular conservado (MVC), crepitantes, hipoventilación), tos (codificada como ausente, seca, productiva), frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, radiografía de tórax (codificada como infiltrado intersticio – alveolar, atelectasia o condensación pulmonar), presencia de derrame pleural, valores de PCR, procalcitonina y leucocitos al ingreso y al alta, valor de la PCR durante el ingreso (obtenida entre los días 4 ± 2 del ingreso), serología (codificada como no solicitada, negativa, positivo Mycoplasma, positivo Chlamydia), positividad en el hemocultivo y tratamiento antibiótico pautado (principalmente amoxicilina, ampicilina, macrólido).

En nuestro estudio consideramos el diagnóstico de NAC como un cuadro de fiebre (mayor de 38°C) con signos/síntomas de infección del tracto respiratorio inferior y/o un nuevo infiltrado pulmonar en la radiografía de tórax.

A partir de los datos obtenidos con la variable PCR de ingreso y PCR de control durante el ingreso (4 ± 2 día de ingreso) tras el inicio del tratamiento antibiótico, se calculó el porcentaje de descenso de la PCR de control con respecto la PCR de ingreso en los pacientes con una PCR al ingreso superior a 50 mg/l. Posteriormente se categorizó en una variable denominada reducción al 50% de la PCR.

El método de obtención de la PCR fue turbimetría en el laboratorio de bioquímica del Hospital General Universitario de Castellón.

En nuestro estudio consideramos como buena evolución clínica la desaparición de fiebre tras el tratamiento antibiótico.

Estadística

El almacenamiento de los datos se realizará en una base de datos creada con el software Access de Microsoft Office (imagen 1 en anexos).

La depuración de los datos se realizará por medio de reglas de validación en el sistema de almacenamiento de Access así como reglas de validación en el programa estadístico.

Estadística descriptiva. Variables cualitativas: Porcentajes. Variables cuantitativas: mediana.

Estadística analítica. Prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. T-student. U de Man-Whitney. Prueba exacta de Fisher. Test de correlación de Spearman.

Los datos obtenidos serán analizados con el programa estadístico Stata 13.

Consideraciones éticas y legales.

Toda la información analizada en el estudio y almacenada en la base de datos está desprovista de datos de carácter personal garantizando el derecho a la privacidad e intimidad de los participantes en el estudio, de acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de datos de Carácter Personal (Ley orgánica 15/1999, 13 de diciembre, BOE 1999; 298,14-XII: 43088-99).

El estudio fue remitido para su evaluación a la comisión de investigación clínica del Hospital General Universitario de Castellón.

Resultados

Estadística descriptiva.

Nuestro estudio incluye 151 niños ingresados con el diagnóstico de NAC de 1 mes a 14 años, con una mediana de edad de 3.11 años (IQR: 1.37 – 5.52 años) (gráfico 1 en anexos), de los cuales el 55% fueron mujeres.

El cuadro clínico más frecuente en nuestra muestra fue la presencia de mal estado general (70.86%) con tos seca (47.02%). En urgencias se objetivó una temperatura entre 38 – 39°C en el 40.40% de los pacientes y superior a 39°C en el 38.41% de los pacientes (tabla 1 en anexos).

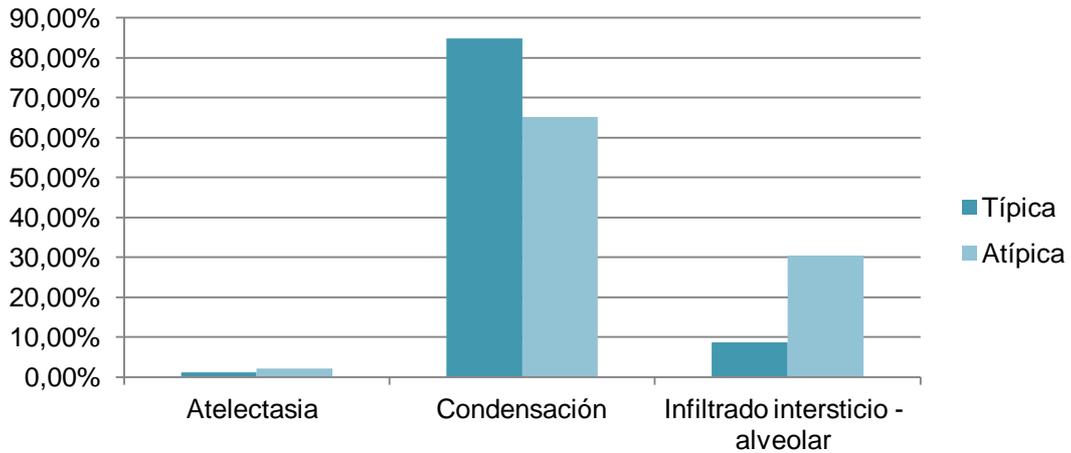
En la auscultación pulmonar el 24.50% y el 18.54% de los pacientes presentaban subcrepitantes y crepitantes respectivamente, sin embargo, el 31.80% conservaban el murmullo vesicular sin ruidos patológicos sobreañadidos (tabla 1 en anexos).

En relación con las constantes vitales, el 40% de los pacientes de 3 meses presentaron al ingreso taquicardia con una mediana de 154 latidos por minutos (lpm) (IQR 150 – 180 lpm). Entre 3 meses y 2 años, el 69.23% de ellos presentaron taquicardia con una mediana de 160 lpm (IQR 145 – 176 lpm). Finalmente, el 37.25% de niños mayores de 2 años ingresaron con taquicardia con mediana 135 lpm (IQR 117-150 lpm).

Por otro lado, el 30% de los pacientes menores de 3 meses ingresaron con taquipnea (mediana 48 respiraciones por minuto (rpm) (IQR 36 – 66 rpm). En cambio, solo el 15.38% de los niños con edades comprendidas entre 3 meses y 2 años (mediana 38 rpm IQR 30 – 48 rpm) y el 11.76% de los pacientes mayores de 2 años (mediana 28 rpm IQR 24 – 40 rpm) presentaron al ingreso taquipnea.

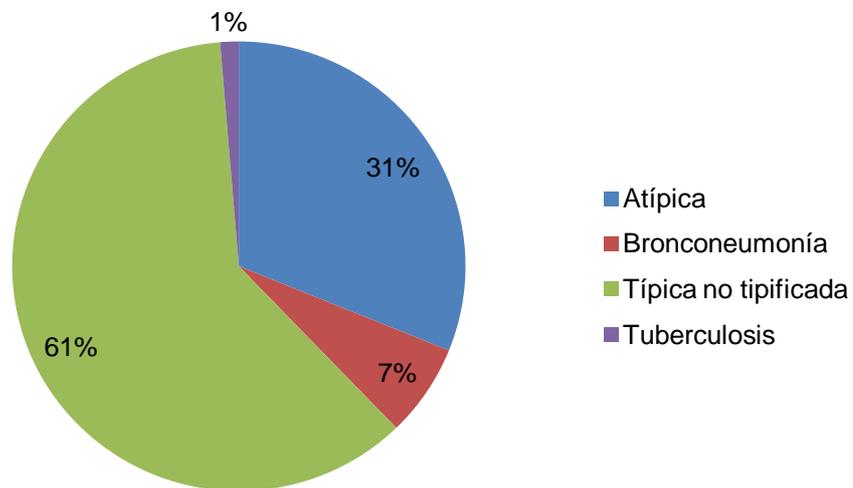
Al ingreso se realizó radiografía de tórax en la cual el patrón radiológico más frecuente descrito fue la condensación pulmonar con una frecuencia de 84.78% en las neumonías típicas y con una frecuencia de 65.22 % en las neumonías atípicas (gráfico 1). El 5.33% de los pacientes asociaron derrame pleural.

Gráfico 1. Patrón radiológico según el tipo de neumonía



Los datos obtenidos en cuanto al tipo de neumonía señalado en el informe destaca un 61% de neumonía típica, un 31.11% de neumonía atípica, un 6.66% de bronconeumonía y 1% de tuberculosis (gráfico 2).

Gráfico 2. Tipo de neumonía.



Desde el punto de vista etiológico, se solicitó serología en el 48% de los pacientes con neumonía típica y en el 79% con neumonía atípica. En los pacientes con neumonía atípica la serología fue positiva para Mycoplasma en el 45% de ellos (n: 21) y Chlamydia en el 9% (n: 4) (gráfico 2 en anexos). Sin embargo, en los pacientes con neumonía típica no se aislaron agentes etiológicos (tabla 2 en anexos).

El hemocultivo se solicitó en el 56.95% de los pacientes siendo negativo en su totalidad (tabla 2 en anexos).

En cuanto a los parámetros de infección bacteriana, los pacientes con neumonía típica presentaron una mediana de leucocitos de 15820/mm³ (IQR 10520 – 20840/mm³), 1.4 ng/ml de procalcitonina (IQR 0.72 – 2.83 ng/ml) y 69.91 mg/l de PCR (IQR 28.84 – 133.57 mg/l). En cambio, la neumonía atípica presentaba una mediana 10750/mm³ de leucocitos (IQR: 7300 - 14200/mm³), 0.16 ng/ml de procalcitonina (IQR: 0.135 – 0.545 ng/ml) y 23.92 mg/l de PCR (IQR 10.47 – 46.41 mg/l). En el subgrupo de neumonías por Mycoplasma, los pacientes presentaban una mediana de 10750/mm³ leucocitos (IQR 7300 – 13875/mm³), 24.91 mg/l de PCR (IQR 18.63 – 81.81 mg/l) y 0.235 ng/ml de procalcitonina (IQR 0.12 – 1.33 ng/ml).

En cuanto al tratamiento, en caso de tratarse de neumonía típica, el más empleado era ampicilina (44.22%) seguido de amoxicilina (23.74%) (gráfico 3 en anexos). En cambio, en neumonía atípica, el antibiótico más pautado fue un macrólido (66.66%) (gráfico 4 en anexos). Todos los pacientes presentaron buena evolución clínica tras la instauración del tratamiento, persistiendo la fiebre como mediana 24 horas (IQR 24 – 48 horas).

Asimismo, el tratamiento también presenta diferencias en cuanto a la edad. En niños menores de 3 meses, el antibiótico más pautado fue amoxicilina oral (44.44%), seguido de ampicilina (22.22%). En cambio, en niños con edad comprendida entre 3 meses y 2 años, el tratamiento más empleado fue ampicilina (57.89%). En el caso de ser mayores de 2 años, predominaba el uso de macrólido (35.29%), ampicilina (19.60%) y cefalosporina de tercera generación (11.76%).

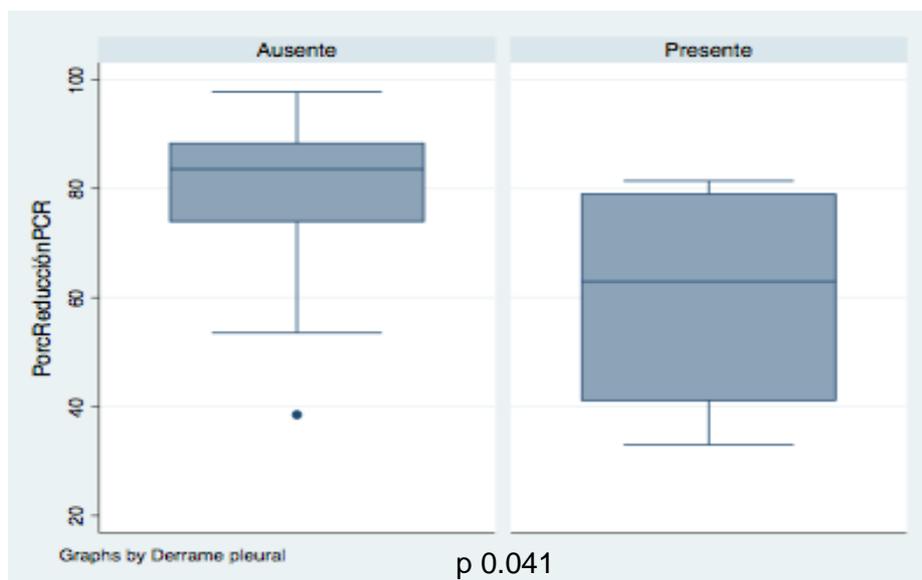
Estadística analítica.

La mediana de reducción de la PCR respecto al ingreso en los pacientes tratados con antibioterapia fue 81.41 % (IQR 73.66 – 87.43%), de tal forma que en el 93% de los pacientes de nuestra muestra disminuyó más de un 50% la PCR de ingreso.

Tras analizar las diferentes variables con la reducción al 50% de la PCR se demuestra que el derrame plural es la única variable clínica que se relaciona con la no reducción al 50% (p 0.018) (tabla 3 en anexos).

La PCR disminuyó una mediana de 83.63 mg/l (IQR 71.49 – 87.87 mg/l) en pacientes sin derrame pleural. En cambio, la PCR en presencia de derrame pleural descendió una mediana de 62.96 mg/l (IQR 41.16 – 78.99 mg/l) (p 0.041) (gráfico 3).

Gráfico 3. Reducción de la PCR según la presencia o no de derrame pleural.

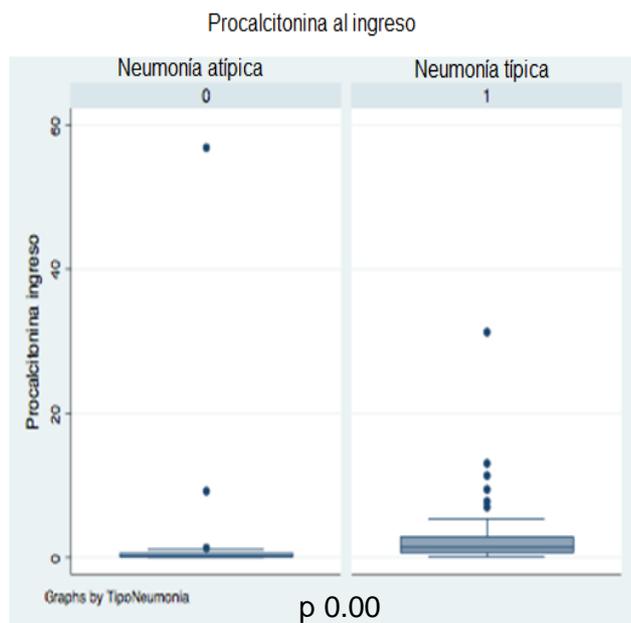
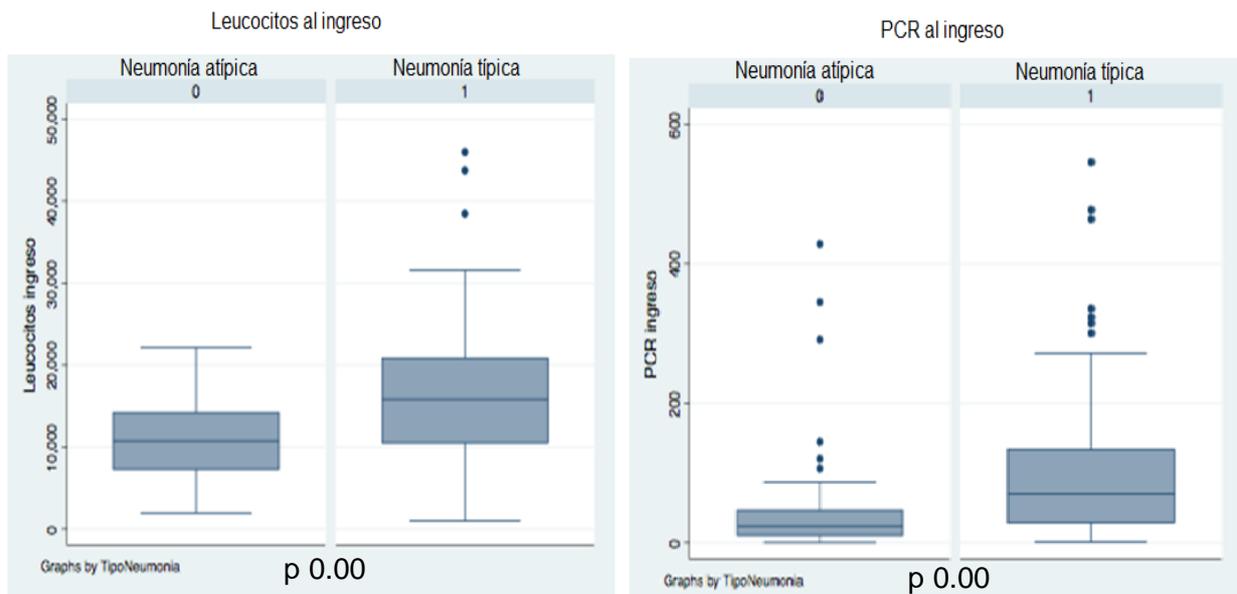


En el resto de variables analizadas (leucocitos al ingreso, procalcitonina al ingreso, horas de evolución de la fiebre previa y posterior al inicio del tratamiento antibiótico, neumonía típica y atípica, neumonía típica y neumonía atípica por *Mycoplasma*) no se ha detectado ninguna relación con los niveles de PCR durante el seguimiento de nuestros pacientes (tabla 4 en anexos).

En relación con el tipo de neumonía se han objetivado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad de presentación (p 0.041) (tabla 5 en anexos), de tal forma que la mediana de edad en las neumonías atípicas fue de 3.79 años (IQR 1.86 – 7.58 años) mientras en la neumonías típicas fue de 2.76 años (IQR 1.31 – 4.76 años).

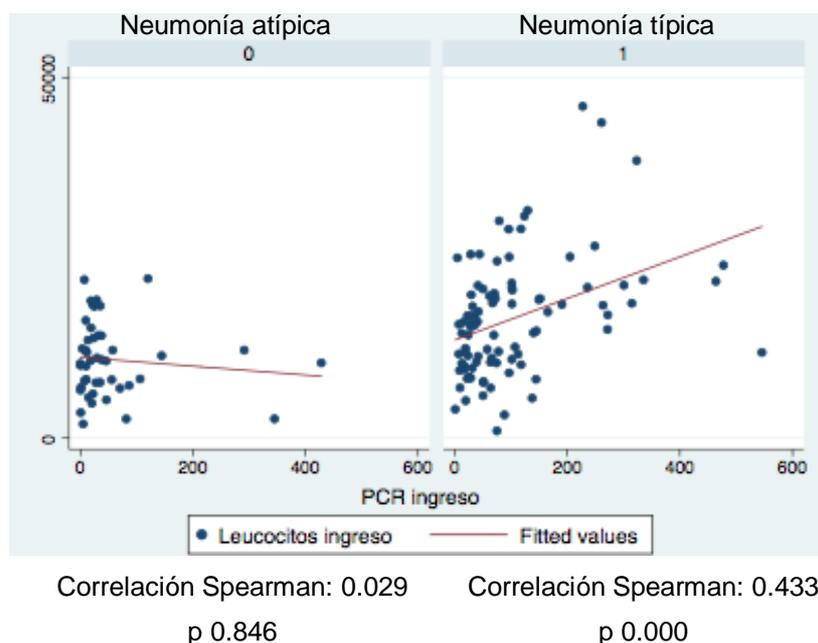
En cuanto a los parámetros infecciosos, también hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, de manera que las neumonías típicas presentaban valores mayores en cuanto a leucocitos, PCR y procalcitonina frente a la neumonía atípica (p 0.000) (gráfica 4; tabla 6 en anexos).

Gráfica 4. Representación de los valores analíticos entre neumonía típica y atípica.



Los valores de PCR al ingreso presentan una correlación positiva estadísticamente significativa con los leucocitos al ingreso en las neumonías típicas. Sin embargo, en las neumonías atípicas no presenta dicha correlación (gráfica 5).

Gráfico 5. Correlación de Spearman entre leucocitos y PCR en neumonía típica y atípica.



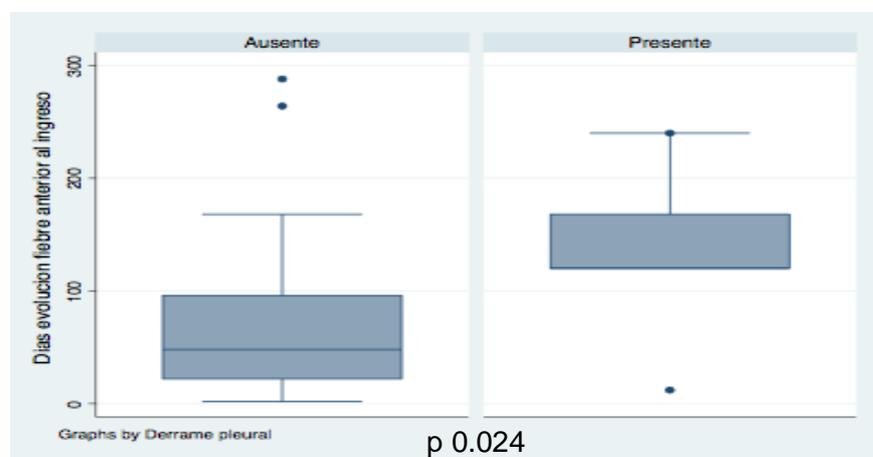
Por otro lado, también estudiamos si entre la neumonía típica y atípica por *Mycoplasma* existen diferencias en cuanto a la edad de presentación y los parámetros infecciosos.

En ellas se demuestra que sigue habiendo una asociación significativa en la edad, al igual que sucede con la neumonía típica y atípica. Así pues, la neumonía por *Mycoplasma* se da en niños más mayores (mediana 5.32 años IQR 2.61 – 7.78 años) que la neumonía típica (p 0.005) (tabla 7 en anexos).

En cuanto a los parámetros de infección bacteriana, no encontramos diferencias significativas entre la procalcitonina de ingreso entre neumonía típica y neumonía atípica por *Mycoplasma* (p 0.057). Sin embargo, sí existe referente a la PCR y leucocitos al ingreso. La PCR con valores más altos se relaciona con la neumonía típica (mediana 69.91 mg/l IQR 28.84 – 133.57 mg/l) frente a la neumonía por *Mycoplasma* (mediana 24.91 mg/l IQR 18.63 – 81.81 mg/l) (p 0.024). De la misma forma, leucocitos más elevados se asocian con neumonía típica (mediana 15820/mm³ IQR 10520 – 20840/mm³) frente a la neumonía por *Mycoplasma* (mediana 10750/mm³ IQR 7300 – 13875/mm³) (p 0.004) (tabla 8 en anexos).

Por último, estudiamos si, además de la reducción de la PCR al 50%, alguna variable clínica se relaciona con la presencia de derrame pleural en las neumonías típicas. En ninguna de ellas (fiebre durante el ingreso, leucocitos al ingreso, PCR al ingreso) se hallaron asociaciones significativas (tabla 9 en anexos), excepto en las horas de evolución de la fiebre anterior al ingreso (p 0.024). Si el paciente presenta derrame pleural se relaciona con mayor horas de fiebre anterior a la instauración de antibioterapia (mediana 120 horas IQR 120 – 168 horas) (gráfico 6; tabla 10 en anexos).

Gráfico 6. Horas de evolución de la fiebre anterior al ingreso en neumonía típica según la presencia o ausencia de derrame pleural



Discusión

En el seguimiento de los niños ingresados con el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad con antibioterapia y que mejoran clínicamente con desaparición de la fiebre es práctica habitual en el ámbito hospitalario solicitar un analítica de control de PCR para comprobar su descenso como parámetro analítico de efectividad del tratamiento administrado.

En nuestro estudio se demuestra que la PCR es un parámetro analítico que refleja la efectividad del tratamiento antibiótico en las neumonías con antibioterapia, ya que el 93% de los pacientes presentó un descenso superior al 50% respecto a la PCR de ingreso tras iniciar la antibioterapia y la desaparición de la fiebre. Dado que la práctica totalidad de los pacientes con neumonía sin complicaciones presentan dicho descenso consideramos que su determinación durante el seguimiento no está justificada.

No obstante, la presencia de derrame pleural sí se relaciona con la ausencia de descenso de la PCR al 50% tras la instauración de tratamiento antibiótico, por lo tanto en ellos sería útil mediciones seriadas de la PCR con el fin de determinar la duración de la antibioterapia [1].

Asimismo, objetivamos que los niños con derrame pleural presentaron más días de evolución de la fiebre previa al inicio del tratamiento antibiótico.

Las características clínicas y epidemiológicas de nuestro estudio presentan los mismos resultados a los descritos en otras series de pacientes de la bibliografía [2, 9, 11].

La neumonía más frecuente fue la típica (61%), seguida de la neumonía atípica (31.11%).

La neumonía atípica se suele presentar en edades escolares y la típica en edades menores, como así también describe la bibliografía [9].

Asimismo, analíticamente también presentaron diferencias, por lo que con los datos de los parámetros de infección bacteriana podemos orientar nuestro diagnóstico. Así pues, las neumonías típicas cursan con valores más elevados de leucocitos, PCR y procalcitonina con respecto a las atípicas, así como también sugiere la literatura [2, 6, 8].

Según la bibliografía [2, 8, 9], las neumonías típicas se describen radiológicamente como condensación pulmonar, en cambio, las atípicas como infiltrado intersticio – alveolar. Sin embargo, en nuestra muestra, tanto neumonía típica como atípica fueron interpretadas radiológicamente mayoritariamente como condensación pulmonar, por lo tanto la presencia de condensación pulmonar no nos permite diferenciar la etiología.

La etiología de la NAC es difícil de identificar en el medio hospitalario [2, 10]. En nuestra muestra se solicitó hemocultivo en el 56.96% de los pacientes siendo negativo en su totalidad, por lo que se demuestra que es una prueba poco rentable [9]. En cambio, la serología determinó la etiología en el 54% de los pacientes con neumonía atípica, y en ningún caso con neumonía típica. Por lo tanto, si clínicamente se sospecha neumonía típica podríamos prescindir de esta prueba.

En cuanto al tratamiento existe una amplia variabilidad. En nuestro estudio los pacientes con neumonía típica fueron tratados con ampicilina (40%) y amoxicilina (22%) principalmente. Por lo tanto, se hizo una pauta correcta de los antibióticos porque éstos cubren bacterias como *Streptococcus pneumoniae* que es el principal causante de la neumonía típica.

En cambio, en la neumonía atípica el antibiótico de elección fue un macrólido (62%) [2], ya que presentan una gran actividad frente *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* que son las principales causantes de la neumonía atípica en niños mayores de 5 años.

También estudiamos el tratamiento según la edad, el antibiótico en menores de 3 meses más empleado fue amoxicilina (45%) o ampicilina (22%). En niños con edades comprendidas entre 3 meses y 2 años, ampicilina fue el tratamiento más pautado (58%), seguido de amoxicilina (16%). Entre el periodo de 1 mes y dos años se debe emplear antibiótico que cubra frente neumococo, ya que es la etiología más frecuente y supone un riesgo a esta edad por su gravedad. En mayores de 2 años, amoxicilina (35%) y ampicilina (19.60%) fueron los antibióticos más empleados.

Resaltar que los tratamientos fueron efectivos en la mayoría de los pacientes, sin necesidad de realizar algún cambio de antibiótico, ya que la fiebre desaparecía a las 39 horas como media y la PCR disminuyó al 50% en el 93.33% de los pacientes tras la instauración del antibiótico.

Existen varias limitaciones en el presente estudio. Primero, la muestra de nuestro estudio es pequeña, lo que reduce el poder estadístico de nuestros resultados. En segundo lugar, nuestro estudio carece de validez externa, ya que se realizó en un sólo hospital, por lo que no se podría extrapolar a la población general. Por tanto son necesarios más estudios y en diferentes hospitales para corroborar nuestros resultados y poder aplicarlo a la práctica clínica. En tercer lugar, al tratarse de un estudio retrospectivo debemos tener en cuenta el sesgo de información, ya que los datos fueron recogidos de historias clínicas ya realizadas y los investigadores no observamos directamente a los pacientes, únicamente nos basamos en los datos transcritos en la historia clínica. En cuarto lugar, podrían existir factores de confusión no medidos, ya que es casi imposible controlar todos los factores que pueden interferir en nuestro estudio.

Por lo tanto, dado que hay evidencia limitada sobre la relevancia de las mediciones de PCR en el control de un paciente diagnosticado de NAC que evoluciona favorablemente, desapareciendo la fiebre tras el tratamiento antibiótico, los principales hallazgos del presente estudio pueden tener implicaciones clínicas, a pesar de que se requieren más estudios que corroboren nuestros resultados.

No obstante, si se corroboran nuestros resultados supondría un cambio en la práctica clínica diaria y presentaría beneficios para el paciente, ya que no se realizaría un segundo análisis de sangre. De esta forma se evitaría este episodio doloroso que puede suponer para alguno de los niños ingresados.

Conclusiones

Tras los resultados de nuestro estudio, podemos confirmar que la medición de PCR en el control del paciente pediátrico diagnosticado de NAC es una prueba analítica que refleja la efectividad del tratamiento antibiótico. No obstante, no está justificada, ya que en la mayoría de nuestros pacientes la PCR se redujo tras la instauración de antibioterapia.

Sin embargo, en pacientes con NAC que, además, asocian derrame pleural sí es útil obtener una PCR de control, ya que se demuestra que la PCR no se reduce al 50% tras la instauración de antibioterapia, por lo tanto nos puede ayudar a determinar la duración del tratamiento antibiótico.

Por otro lado, nuestros resultados corroboran que las neumonías típicas cursan con valores más elevados de leucocitos, PCR y procalcitonina y la edad de presentación es menor frente las neumonías atípicas.

En cambio, difieren de la bibliografía en el patrón radiológico de cada tipo de neumonía, ya que según nuestros resultados, no podríamos orientar si se trata de una neumonía típica o atípica, porque fueron descritas ambas mayoritariamente como condensación pulmonar.

Bibliografía

1. Agnello L, Bellia C, Di Gangi M, Lo Sasso B, Calvaruso L, Bivona G, et al. Utility of serum procalcitonin and C-reactive protein in severity assessment of community-acquired pneumonia in children. *Clin Biochem.* enero de 2016; 49 (1-2): 47-50.
2. Andrés Martín A, Valverde Molina J. *Manual de Neumología Pediátrica.* Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Ed. Panamericana.
3. Bruns AHW, Oosterheert JJ, Hak E, Hoepelman AIM. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* septiembre de 2008; 32(3): 726-32.
4. García Vázquez E, Martínez JA, Mensa J, Sánchez F, Marcos MA, de Roux A, et al. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* abril de 2003; 21(4):702-5.
5. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med.* marzo de 2008; 121(3):219-25.
6. Hohenthal U, Hurme S, Helenius H, Heiro M, Meurman O, Nikoskelainen J, et al. Utility of C-reactive protein in assessing the disease severity and complications of community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* noviembre de 2009;15(11):1026-32.
7. Moreno MS, Nietmann H, Matias CM, Lobo SM. C-reactive protein: A tool in the follow-up of nosocomial pneumonia. *Journal of Infection.* 1 de septiembre de 2010; 61 (3): 205-11.
8. Falup-Pecurariu OG, Diez-Domingo J, Esposito S, Finn A, Rodrigues F, Spoulou V, et al. Clinical and laboratory features of children with community-acquired pneumonia are associated with distinct radiographic presentations. *Eur J Pediatr.* 2018; 1 – 10.
9. Søndergaard MJ, Friis MB, Hansen DS, Jørgensen IM. Clinical manifestations in infants and children with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *PLoS One.* 2018; 13 (4): e0195288.

10. Esposito S, Tagliabue C, Piccioli I, Semino M, Sabatini C, Consolo S, et al. Procalcitonin measurements for guiding antibiotic treatment in pediatric pneumonia. *Respir Med.* diciembre de 2011; 105(12):1939-45.
11. Méndez A, Echevarría MJ, García Miguel, Baquero Artigao F, Del Castillo F. Neumonía adquirida en la comunidad. Protocolos diagnóstico – terapéuticos de la AEP: infectología pediátrica.
12. Fleming S, Thompson M, Stevens R, Heneghan C, Plüddemann A, Maconochie I, et al. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *Lancet.* 19 de marzo de 2011; 377(9770):1011-8.

Anexos

1. Cronología de la realización del trabajo fin de grado.

Octubre:

1. Búsqueda bibliográfica en PubMed, Cochraine y Aeped.
2. Gestión de la bibliografía mediante Mendeley.
3. Estudio de tipos de variables estadísticas, tipos de estudios epidemiológicos y definición de nuestro tipo de estudio.

Noviembre:

1. Definición de las variables.
2. Comienzo en la redacción de la introducción, material y métodos.

Diciembre:

1. Aprendizaje del programa Access
2. Creación de una base de datos relacional y un formulario.

Enero y Febrero:

1. Elaboración de la base de datos mediante revisión de Historias Clínicas de la sala de Pediatría del Hospital General Universitario de Castellón.

Marzo:

1. Presentamos nuestro diseño de proyecto de investigación a la comisión de investigación clínica del Hospital General Universitario de Castellón.
2. Realización de la estadística de los datos obtenidos tras la obtención de los datos.

Abril:

1. Interpretación de los resultados tras el análisis estadístico.
2. Redacción de los resultados.

Mayo:

1. Redacción de la discusión.

2. Imágenes.

Imagen 1. Formulario en el cual se recogían los datos tras la revisión de las historias clínicas.

Utilidad de la PCR en niños diagnosticados de NAC			
Id del paciente:	<input type="text"/>	Frecuencia respiratoria	<input type="text"/>
Fecha de nacimiento:	<input type="text"/>	Saturación oxígeno	<input type="text"/>
Sexo	<input type="text"/>	Necesidad de oxígeno	<input type="text"/>
Fecha de ingreso:	<input type="text"/>	Frecuencia cardiaca	<input type="text"/>
Fecha de alta:	<input type="text"/>	Radiografía	<input type="text"/>
Neumonía	<input type="text"/>	Derrame pleural	<input type="text"/>
Fiebre	<input type="text"/>	PCR ingreso:	<input type="text"/>
Horas fiebre anterior al ingreso:	<input type="text"/>	Fecha de PCR:	<input type="text"/>
Horas fiebre durante ingreso:	<input type="text"/>	PCR alta:	<input type="text"/>
Auscultacion	<input type="text"/>	Leucocitos ingreso:	<input type="text"/>
Tos	<input type="text"/>	Leucocitos alta:	<input type="text"/>
Aleteo nasal	<input type="text"/>	Procalcitonina ingreso:	<input type="text"/>
Tiraje intercostal	<input type="text"/>	Procalcitonina alta:	<input type="text"/>
Estado general	<input type="text"/>	Mantoux	<input type="text"/>
Dolor pleurítico	<input type="text"/>	Serología	<input type="text"/>
Astenia	<input type="text"/>	Hemocultivo	<input type="text"/>
Cambio de actitud	<input type="text"/>	Tratamiento	<input type="text"/>

3. Gráficos.

Gráfico 1. Edad de los niños con NAC entre 2.016 y 2.017

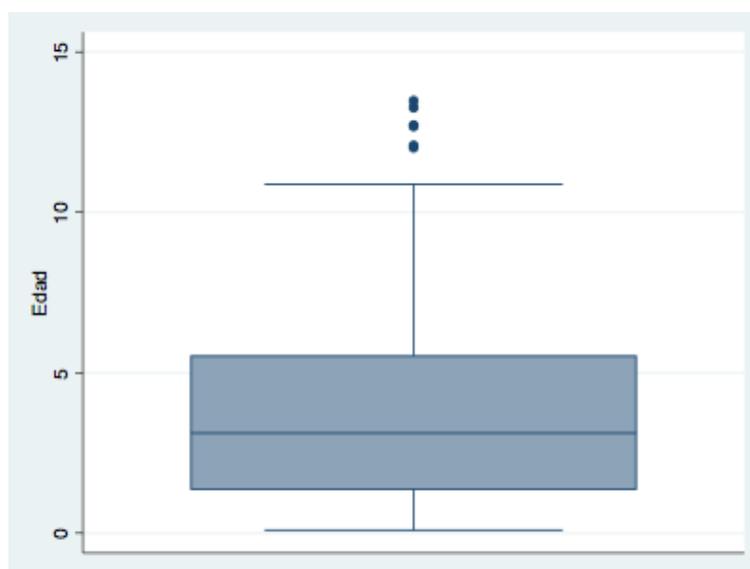


Gráfico 2. Distribución etiológica de la neumonía atípica.

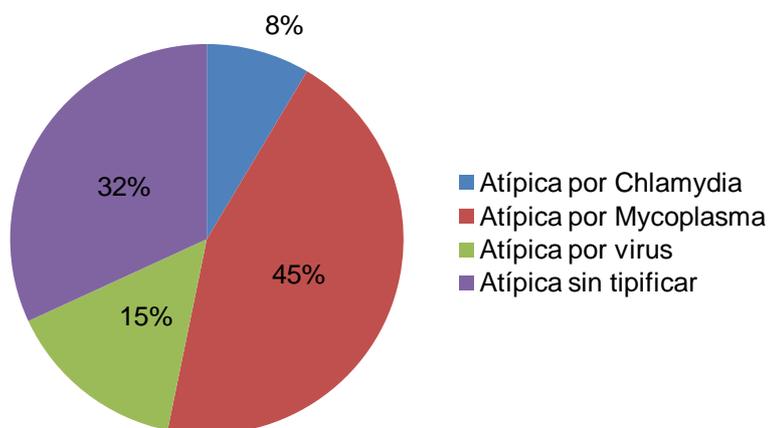


Gráfico 3. Tratamiento antibiótico en los pacientes ingresados con neumonía típica.

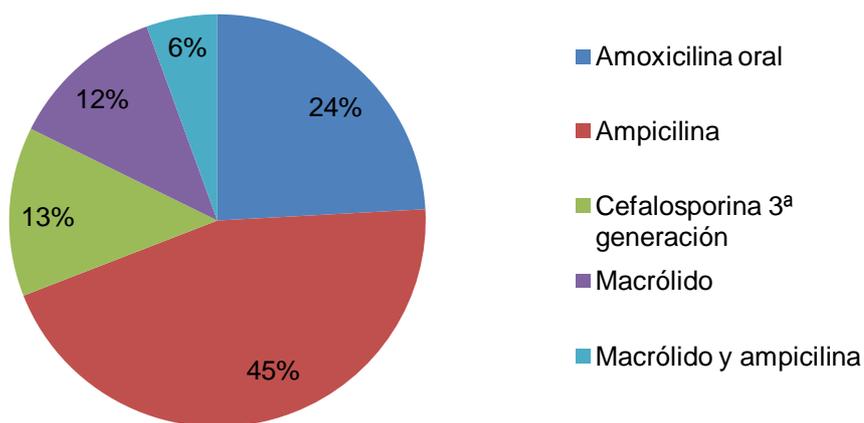
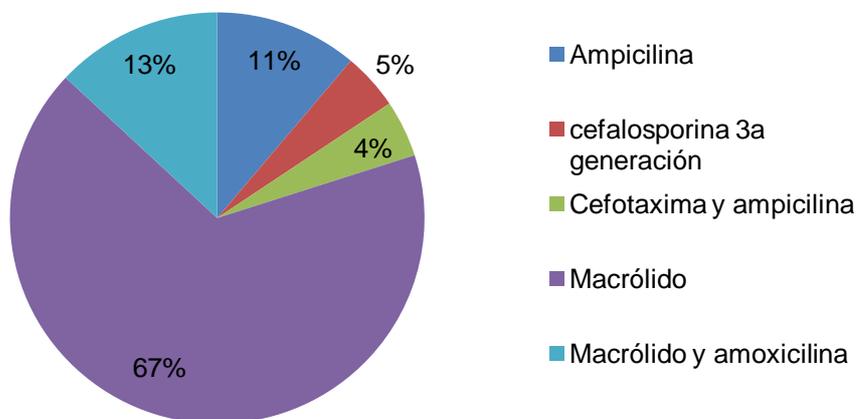


Gráfico 4. Tratamiento antibiótico en neumonía atípica.



4. Tablas.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes.

	Variables	%	IC 95% (%)
Fiebre	38 – 39 °C	40.40	32.79 – 48.50
	<38 °C	21.19	15.34 – 28.52
	>39°C	38.41	30.92 – 46.49
Auscultación	Crepitantes	18.54	13.06- 25.63
	Crepitantes + sibilantes	5.96	3.11 – 11.13
	Hipoventilación	8.61	5.03 – 14.34
	MVC	31.80	24.79 – 40
	Roncus	0.66	0.00 – 4.64
	Sibilantes	9.93	6.04 – 16
	Subcrepitantes	24.50	18.24 – 32.08
Tos	Ausente	30.46	23.57 – 38.34
	Irritativa	1.32	0.00 – 5.21
	Productiva	21.19	15.34- 29.52
	Seca	47.02	39.11 – 55.08
Estado general	Afectado	70.86	63.03 – 78.62
	Conservado	29.14	22.37 – 37
Dolor pleurítico	No	99.34	95.35 – 100
	Sí	0.66	0 – 4.6

Tabla 2. Pruebas complementarias solicitadas al ingreso.

Variables		%	IC 95% (%)
Serología	Negativo	39.73	32.16 – 48
	No solicitado	42.38	34.67 – 50.48
	Positivo Chlamydia	2.65	1 – 6.91
	Positivo Mycoplasma	13.90	9.20 – 20.47
	Otros hallazgos	1.30	0.03 – 5.21
Hemocultivo	No solicitado	43.05	35.30 – 51.14
	Negativo	56.95	48.85 – 64.70
	Positivo	0	
Mantoux	Negativo	15.89	10.83 – 22.70
	No solicitado	82.78	76 – 88.05
	Positivo	1.32	0.3 – 5.21

Tabla 3. Análisis del derrame pleural en relación con la reducción de la PCR al 50%

		N	No reducción 50%	Reducción 50%	Test estadístico	p valor
Derrame pleural	Ausente	41	1	40	Fisher	0.018
	Presente	4	2	2		

Tabla 4. Análisis de las variables en relación con la reducción de la PCR al 50%

	Test estadístico	p valor
Leucocitos al ingreso	Mann-Whitney	0.750
Procalcitonina al ingreso	Mann-Whitney	0.186
Horas evolución fiebre anterior al ingreso	Mann-Whitney	0.120
Horas de evolución fiebre durante el ingreso	Mann-Whitney	0.974

Neumonía atípica y típica	Fisher	0.579
Neumonía típica y atípica por Mycoplasma	Fisher	0.670

Tabla 5. Análisis de la edad según tipo de neumonía.

	N	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Test estadístico	p valor
Neumonía típica	92	2.76	1.31	4.76	Mann – Whitney	0.041
Neumonía atípica	47	3.79	1.86	7.58		

Tabla 6. Análisis de las diferencias analíticas al ingreso según tipo de neumonía.

PCR al ingreso						
	N	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Test estadístico	p valor
Neumonía típica	92	69.91	28.84	133.57	Mann - Whitney	0.000
Neumonía atípica	45	23.92	10.47	46.41		
Procalcitonina al ingreso						
Neumonía típica	45	1.4	0.72	2.83	Mann – Whitney	0.000
Neumonía atípica	24	0.16	0.135	0.545		
Leucocitos al ingreso						
Neumonía típica	91	15820	10520	20840	Mann – Whitney	0.000
Neumonía atípica	47	10750	7300	14200		

Tabla 7. Análisis de la edad entre neumonía típica y atípica por *Mycoplasma*

	N	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Test estadístico	p valor
Neumonía típica	92	2.76	1.31	4.76	Mann – Whitney	0.005
Neumonía por <i>Mycoplasma</i>	21	5.32	2.61	7.78		

Tabla 8. Análisis de las diferencias analíticas entre neumonía típica y atípica por *Mycoplasma*.

PCR al ingreso						
	N	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Test estadístico	p valor
Neumonía típica	92	69.91	28.84	133.57	Mann – Whitney	0.024
Neumonía por <i>Mycoplasma</i>	21	24.91	18.63	81.81		
Procalcitonina al ingreso						
Neumonía típica	45	1.4	0.72	2.83	Mann – Whitney	0.057
Neumonía por <i>Mycoplasma</i>	10	0.235	0.12	1.33		
Leucocitos al ingreso						
Neumonía típica	91	15820	10520	20840	Mann – Whitney	0.004
Neumonía por <i>Mycoplasma</i>	21	10750	7300	13875		

Tabla 9. Análisis de la diferencias según presencia o no de derrame pleural

	Test estadístico	p valor
Duración de la fiebre durante el ingreso	Mann – Whitney	0.939
Leucocitos al ingreso	Mann – Whitney	0.822
PCR al ingreso	Mann – Whitney	0.084

Tabla 10. Análisis de las diferencias en las horas de evolución de la fiebre anterior al ingreso en neumonía típica según presente o no derrame pleural

	N	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Test estadístico	p valor
Presente	6	120	120	168	Mann – Whitney	0.024
Ausente	68	48	22	96		