

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA**

**Facultad de Medicina  
Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología  
Área: PEDIATRÍA**



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

**UTILIDAD DE LA PROTEÍNA C REACTIVA  
COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN NIÑOS CON  
PATOLOGÍA INFECCIOSA GRAVE**

**Tesis para optar al grado de Doctor en Medicina (RD 778/1998)**

**María Carmen de Mingo Alemany**

Director: Antonio Carrascosa Lezcano  
Codirector: Vicente Modesto Alapont

Barcelona 2010



A mis padres, Carmen y Jesús, y a mis hermanos, Amparo y Chumi,  
por todo su amor y apoyo incondicional.

A Luis, mi marido, por su cariño, su confianza, y su optimismo.

A mi hija Carmen que está por venir y que ha llenado mi vida de  
ilusión en estos momentos.



## **Agradecimientos**

No podría iniciar mi tesis sin agradecer su apoyo a todas aquellas personas que me han ayudado a llevar a cabo este proyecto.

Al Doctor Antonio Carrascosa, Director de tesis, por su apoyo no sólo en la tesis en la actualidad, si no también previamente en la suficiencia investigadora.

Al Doctor Vicente Modesto, Codirector de tesis, por su ayuda incondicional y su empeño en enseñarnos un correcto método científico y asistencial, en este mundo que es la medicina.

A María, mi cuñada, por su cariño y su ayuda para completar esta tesis.

A todos mis compañeros del Servicio de Pediatría del Hospital La Fe de Valencia por todo lo que me habéis enseñado y por vuestro cariño. Muy especialmente a los que empezamos juntos la residencia (María y David, grandes amigos), y a mis compañeros de la sección de Endocrinología pediátrica (Paqui Moreno, Sara León y Vicente Albiach).

A toda mi familia y a todos mis amigos de fuera del ámbito hospitalario, por su fidelidad, apoyo y amistad incondicional.

Y a todo el personal que ha contribuido con su trabajo al cuidado y tratamiento de los niños.

Gracias, gracias por todo.



## ÍNDICE:

1. Introducción.....	1
2. Revisión crítica del problema.....	7
2.1 Estudios que sugieren que la proteína C reactiva tiene utilidad como marcador pronóstico.....	10
2.2 Estudios que sugieren que la proteína C reactiva no tiene utilidad como marcador pronóstico.....	12
2.3 Estudios experimentales que sugieren que los niveles elevados de proteína C reactiva tienen un valor protector.....	16
2.4 Situación actual.....	17
3. Hipótesis.....	19
4. Objetivos.....	23
4.1 Objetivo principal.....	25
4.2 Objetivos secundarios.....	25
5. Material y métodos.....	27
5.1 Tipo de estudio.....	29
5.2 Población.....	29
5.2.1 Criterios de inclusión.....	29
5.2.2 Criterios de exclusión.....	29
5.2.3 Definición de complicación.....	30
5.3 Muestra, muestreo y marco del estudio.....	31
5.3.1 Tamaño de la muestra.....	31
5.3.2 Tipo de muestreo y marco del estudio.....	32
5.4 Variables estudiadas.....	33
5.4.1 Variable dependiente.....	33
5.4.2 Variables independientes.....	33
5.5 Técnica de medida de las variables.....	35
5.6 Análisis estadístico de los resultados.....	37
5.7 Tratamiento de la bibliografía.....	38
5.7.1 Fuentes bibliográficas.....	38
5.7.2 Citación de la bibliografía.....	38
6. Resultados.....	39
6.1 Resultados del análisis estadístico de la muestra de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad.....	42
6.1.1 Estadística descriptiva.....	42
6.1.2 Estadística inferencial.....	47
6.2 Resultados del análisis estadístico de la muestra de pacientes con meningitis bacteriana.....	55
6.2.1 Estadística descriptiva.....	55
6.2.2 Estadística inferencial.....	61
6.3 Resultados del análisis estadístico de la muestra de pacientes con pielonefritis aguda.....	68
6.3.1 Estadística descriptiva.....	68
6.3.2 Estadística inferencial.....	73
7. Discusión de los resultados.....	81
8. Conclusiones.....	87
9. Bibliografía.....	91





## ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla 1. Estudios que sugieren que la proteína C reactiva tiene utilidad como marcador pronóstico.....	11
Tabla 2. Estudios que sugieren que la proteína C reactiva no tiene utilidad como marcador pronóstico.....	14
Tabla 3. Características de los pacientes ingresados por neumonía adquirida en la comunidad...	43
Tabla 4. Tratamiento antibiótico administrado a los pacientes ingresados por neumonía adquirida en la comunidad.....	45
Tabla 5. Tratamiento de las complicaciones de los pacientes ingresados por neumonía adquirida en la comunidad.....	46
Tabla 6. Análisis bivalente (t de Student) de la muestra de pacientes ingresados por neumonía.	48
Tabla 7. Modelo de regresión logística multivariable de la muestra de pacientes con neumonía..	50
Tabla 8. Características de los pacientes ingresados por meningitis bacteriana.....	56
Tabla 9. Germen aislado en cultivo de líquido cefalorraquídeo en pacientes con meningitis bacteriana, en la parte superior se indica el año de ingreso de los mismos.....	58
Tabla10. Tratamiento administrado en el hospital a los pacientes ingresados con meningitis bacteriana.....	59
Tabla 11. Complicaciones que desarrollan los pacientes que ingresan por meningitis bacteriana, al lado se indica el número de pacientes que presenta cada una de las complicaciones.....	60
Tabla 12. Modelo de regresión logística multivariable de la muestra de pacientes con meningitis bacteriana.....	62
Tabla 13. Regresión de Cox (regresión multivariable) de la muestra de pacientes con meningitis bacteriana.....	63
Tabla 14. Características de los pacientes ingresados por pielonefritis aguda.....	69
Tabla 15. Tratamiento antibiótico administrado a los pacientes que ingresan por pielonefritis aguda.....	71
Tabla 16. Modelo de regresión logística multivariable de la muestra de pacientes con pielonefritis aguda, complicaciones crónicas.....	74



## ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1. Curva de características operativas del receptor (curva ROC) de la muestra de pacientes con neumonía.....	50
Figura 2. Análisis actuarial (Kaplan-Meier) para la estancia hospitalaria real de pacientes con neumonía.....	51
Figura 3. Análisis actuarial (Kaplan-Meier) para la estancia hospitalaria considerada apropiada de acuerdo a criterios objetivos para pacientes con neumonía.....	52
Figura 4. Análisis actuarial (Kaplan-Meier) para la estancia hospitalaria real de pacientes con neumonía, se introduce como factor los niveles de PCR al ingreso.....	53
Figura 5. Análisis actuarial (Kaplan-Meier) para la estancia hospitalaria considerada apropiada de acuerdo a criterios objetivos para pacientes con neumonía. Se introduce como factor los niveles de PCR al ingreso.....	54
Figura 6. Curva de características operativas para el receptor (curva ROC) de la muestra de pacientes con meningitis bacteriana.....	62
Figura 7. Análisis actuarial (Kaplan-Meier) para la estancia hospitalaria real de pacientes con meningitis bacteriana.....	64
Figura 8. Análisis actuarial (Kaplan-Meier) para la estancia hospitalaria considerada apropiada de acuerdo a criterios objetivos para pacientes con meningitis bacteriana.....	65
Figura 9. Análisis actuarial (Kaplan-Meier) para la estancia hospitalaria real de pacientes con meningitis bacteriana, se introduce como factor los niveles de PCR al ingreso.....	66
Figura 10. Análisis actuarial (Kaplan-Meier) para la estancia hospitalaria considerada apropiada, de acuerdo a criterios objetivos, para pacientes con meningitis bacteriana. Se introduce como factor los niveles de PCR al ingreso.....	67
Figura 11. Curva de características operativas para el receptor (curva ROC) de la muestra de pacientes con pielonefritis aguda, complicaciones crónicas.....	74
Figura 12. Análisis actuarial (Kaplan-Meier) para la estancia hospitalaria real de pacientes con pielonefritis aguda.....	75
Figura 13. Análisis actuarial (Kaplan-Meier) para la estancia hospitalaria considerada adecuada, de acuerdo a criterios objetivos, de pacientes con pielonefritis aguda.....	76
Figura 14. Análisis actuarial (Kaplan-Meier) para la estancia hospitalaria real de pacientes con pielonefritis aguda. Se introduce como factor los niveles de PCR al ingreso, PCR en tres intervalos.....	77
Figura 15. Análisis actuarial (Kaplan-Meier) para la estancia hospitalaria real de pacientes con pielonefritis aguda. Se introduce como factor los niveles de PCR al ingreso, PCR en dos intervalos.....	78
Figura 16. Análisis actuarial (Kaplan-Meier) para la estancia hospitalaria considerada adecuada, de acuerdo a criterios objetivos, de pacientes pielonefritis aguda, se introduce como factor los niveles de PCR al ingreso.....	79



## **ABREVIATURAS:**

AAP: Academia Americana de Pediatría

Ag: Antígeno

APACHE III: *Acute physiology and chronic health evaluation score III*

AUC: Área bajo la curva (*Area under the curve*)

CO<sub>2</sub>: Dióxido de carbono.

Cols: colaboradores

CUMS: Cistouretrografía miccional seriada

DMSA: Ácido dimercaptosuccínico

DPP: Derrame pleural paraneumónico

DS: Desviación típica o estándar

ELISA: Enzimoimmunoanálisis de adsorción

Ig: Inmunoglobulina

IL-6: Interleuquina 6

Iv: Intravenoso

KDa: Kilodaltons

LCR: Líquido cefalorraquídeo

MPM II: *Mortality probability models II*

PCR: Proteína C reactiva

PCT: Procalcitonina

ROC (Curva ROC): Curva de características operativas para el receptor

SIADH: Secreción inapropiada de hormona antidiurética

SOFA : *Sepsis-related organ failure assessment*

SPSS: *Statistical package for Social Sciences Software*

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

T<sup>a</sup>: Temperatura

UCI: Unidad de cuidados intensivos

Vo: Vía oral

VSG: Velocidad de sedimentación globular

# [01] INTRODUCCIÓN



## 1. INTRODUCCIÓN:

En 1930 se describió que durante la fase aguda de la neumonía neumocócica aumentaba mucho la concentración plasmática de una proteína que se denominó C reactiva, por su capacidad de reaccionar con el polisacárido C de la cápsula del neumococo<sup>1,2</sup>.

La Proteína C reactiva (PCR) es una proteína plasmática con estructura pentamérica (compuesta por 5 subunidades de 23 KDa) sintetizada principalmente por los hepatocitos (aunque también por los adipocitos) en respuesta a procesos infecciosos, inflamatorios y de daño tisular. Los responsables de su inducción son la interleuquina 6, la interleuquina 1 $\beta$ , el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , y el interferón gamma, producidos por monocitos y macrófagos de la zona inflamada<sup>2,3,4</sup>. El gen que codifica esta proteína se localiza en el cromosoma 1<sup>5</sup>.

Además de ser un indicador de inflamación, esta proteína se encuentra involucrada en diversas funciones inmunomoduladoras. Participa en la opsonización de bacterias, ya que se liga a la fosforilcolina de los microorganismos. Se piensa que colabora con el complemento ligándose a células extrañas y dañadas, y que estimula la fagocitosis por los macrófagos, que expresan un receptor para PCR. También se cree que desempeña un papel importante en la inmunidad innata, como un sistema de defensa temprano contra infecciones<sup>6</sup>.

Se ha demostrado que los niveles de PCR se incrementan en los episodios coronarios agudos (síndromes coronarios agudos), significando un mal pronóstico tanto a corto como a largo plazo<sup>2</sup>.

Para determinar la concentración de proteína C reactiva se requiere de una muestra de suero o plasma heparinizada. Hay varios métodos analíticos para determinar la PCR, como por ejemplo el enzoinmunoanálisis de adsorción (ELISA), el inmunturbidímetro, la inmunodifusión rápida, y la aglutinación visual.

La PCR, como muchas proteínas de fase aguda, se encuentra normalmente en niveles séricos menores de 10 mg/l. Frente al estímulo inflamatorio los valores de PCR aumentan en las primeras 4 a 6 horas, se dobla el valor cada 8 horas, y alcanza el pico máximo a las 36-50 horas. Con un estímulo muy intenso los valores de PCR pueden llegar a ser de hasta 500 mg/l. Tras desaparecer el estímulo inflamatorio la PCR cae rápidamente (tiene una vida media de 19 horas). No obstante, puede permanecer elevada por largos periodos de tiempo si la causa de su incremento persiste. Esto hace que pueda ser útil también como marcador evolutivo en las enfermedades inflamatorias<sup>4,6</sup>.

Con la excepción del fallo hepático agudo, la PCR se eleva siempre que haya un proceso inflamatorio, y la concentración plasmática depende sólo de la intensidad del estímulo y de la tasa de síntesis<sup>4</sup>.

Sus valores no se modifican por técnicas de depuración renal. Sólo aquellas intervenciones dirigidas a solucionar el proceso inflamatorio responsable de su incremento pueden hacer que disminuyan sus valores plasmáticos<sup>4</sup>.

La proteína C reactiva es un marcador muy accesible actualmente y ampliamente utilizado en patología infecciosa infantil.

Un marcador es una medida que identifica un estado biológico o que predice la presencia o gravedad de un proceso patológico o enfermedad. Un marcador puede proporcionar información en tres campos: diagnóstico, pronóstico y de medida de respuesta al tratamiento<sup>2</sup>.



En el ámbito de la pediatría la proteína C reactiva se emplea con mucha frecuencia como herramienta diagnóstica y como medida de respuesta al tratamiento.

Como marcador diagnóstico tiene un papel esencial en la actualidad para tratar de aclarar si un paciente que consulta por fiebre padece una infección bacteriana grave<sup>6,7</sup>. El paciente con fiebre constituye un desafío para el pediatra, ya que éste debe discernir si se trata de una enfermedad banal de etiología vírica o bacteriana no invasiva, o de una enfermedad bacteriana invasiva potencialmente fatal. Determinadas características clínicas pueden ayudar a predecir si se trata de una enfermedad bacteriana invasiva o no, pero en la actualidad disponemos de pruebas de laboratorio que pueden orientar en el diagnóstico diferencial, como son el recuento de leucocitos y neutrófilos, la velocidad de sedimentación globular (VSG), la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT), y la interleuquina 6 (IL-6).

Se detectan valores elevados de PCR en la mayoría de las infecciones invasivas. Las infecciones bacterianas invasivas por gérmenes Gram positivos y Gram negativos, así como las infecciones fúngicas sistémicas producen importantes incrementos de PCR, incluso en pacientes inmunodeficientes<sup>4</sup>.

En contraste la PCR es baja en la mayoría de las infecciones víricas agudas. No obstante hay excepciones: las infecciones no complicadas por adenovirus, virus del sarampión, virus de la parotiditis, y virus influenza, en ocasiones asocian valores elevados de PCR<sup>4</sup>.

Hay escaso conocimiento sobre el comportamiento de la PCR en infecciones parasitarias, pero algunas infecciones por *Pneumocystis*, *Plasmodium* y *Toxoplasma* pueden asociar importantes aumentos de PCR<sup>4</sup>.

En infecciones crónicas como la tuberculosis o la lepra la PCR suele estar ligeramente elevada<sup>4</sup>.

Hay varios estudios observacionales realizados en población pediátrica que han evaluado el papel de la PCR como herramienta en el diagnóstico de infecciones bacterianas ocultas<sup>9-13</sup>. Estos estudios tratan de determinar un punto de corte de PCR a partir del cual puedan identificar a pacientes con infección bacteriana grave.

Lacour y cols<sup>9,10</sup> establecen el punto de corte en 40 mg/l. Determinan que una PCR mayor de 100 mg/l genera una probabilidad posttest del 86% de padecer una infección bacteriana grave; en su estudio la probabilidad pretest es de 29%. Por otra parte observan que si la PCR es menor de 40 mg/l la posibilidad posttest de tener una infección bacteriana grave es de 9,7%.

Pulliam y cols<sup>11</sup> establecen el punto de corte en 50 mg/l. En su estudio valores de PCR <50 mg/l descartan infección bacteriana grave en pacientes de 1 a 36 meses con fiebre sin foco.

En el estudio de Isaacman y cols<sup>12</sup> el punto de corte de PCR en 44 mg/l alcanza una sensibilidad de 63% y una especificidad de 81% para la detección de infección bacteriana oculta en niños con fiebre y edad entre 3 y 36 meses.

Fernández-López y cols<sup>13</sup> determinan tras su estudio, que el punto de corte de PCR en más de 27,5 mg/l tiene una sensibilidad de 78% y una especificidad de 75% para detectar infección bacteriana grave, en niños con fiebre y edad comprendida entre 1 y 36 meses.

Además en pediatría, la PCR tiene también un papel fundamental como marcador evolutivo de medida de respuesta al tratamiento. En estudios previos realizados en población infantil con patología infecciosa, se ha comprobado que si el paciente es tratado con antibióticos y mejora, la PCR disminuye significativamente. En cambio si no mejora, bien sea por recaída o por fracaso terapéutico, los niveles de PCR aumentan<sup>4</sup>.

También se ha intentado utilizar la PCR como marcador pronóstico, como predictor de complicaciones. No obstante, como veremos a continuación, el papel de la PCR como marcador pronóstico está muy discutido.

A pesar de que no está aclarado el valor de la PCR como predictor pronóstico existe una tendencia en la práctica clínica habitual a ser más agresivo en el manejo de un paciente cuanto mayor sea la concentración de PCR en sangre, porque se piensa que la evolución tal vez sea más desfavorable cuanto más elevada sea la concentración plasmática de PCR.

Por ejemplo, en el caso de dos niños de igual edad con neumonía adquirida en la comunidad, con imagen radiológica de neumonía lobar, y con mismo tiempo de evolución del proceso, si uno, en el momento del diagnóstico, tiene una PCR de 200 mg/l y el otro de 400 mg/l, la actitud de muchos clínicos en la actualidad es ser más agresivo en el manejo del paciente que tiene 400 mg/l. Probablemente el paciente que tiene una concentración de PCR de 200 mg/l se dé de alta a domicilio con tratamiento antibiótico oral, y el que tiene 400 mg/l se ingrese en el hospital para la administración de tratamiento antibiótico intravenoso.

Los pediatras somos más agresivos cuanto más elevada es la concentración de PCR en plasma porque pensamos que esto puede implicar un peor pronóstico, cuando en realidad tal vez no sea así.

Como expondremos a continuación hay varios estudios que no encuentran asociación entre una concentración de PCR más elevada y un peor pronóstico. Por el contrario algunos estudios experimentales en animales demuestran que una elevada concentración plasmática de PCR tiene papel protector.

En los últimos años se está evaluando la utilidad de diversos marcadores bioquímicos en el diagnóstico y pronóstico de enfermedades inflamatorias. La mayoría de los trabajos analizan las concentraciones plasmáticas de citoquinas proinflamatorias, en especial interleuquina 1 $\beta$ , factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , interleuquina 6.

Así, se han descrito concentraciones elevadas de IL-1 y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  en adultos con neumonía adquirida en la comunidad grave<sup>14</sup>. La mayoría de estos estudios se han hecho con un enfoque experimental, y la mayoría de los hospitales no disponen de la medición de estos marcadores en sus laboratorios para la práctica clínica.

La PCR es un marcador estable debido a su vida media larga, barato, fácil de realizar, está a disposición de muchos laboratorios modestos, dispone de análisis de alta sensibilidad, no requiere muestras en ayunas, y además se tiene una gran experiencia en su uso. Sin embargo, existen pocos trabajos que hayan evaluado su valor como predictor pronóstico<sup>15</sup>.

Cabe reseñar que tras una exhaustiva búsqueda bibliográfica sólo hemos hallado cuatro estudios realizados en niños que valoran la utilidad de la PCR como marcador pronóstico<sup>16-19</sup>. Y tres de estos estudios han sido elaborados por el mismo conjunto de autores<sup>17-19</sup>.

Por todo esto hemos decidido realizar este trabajo de investigación, cuya intención es estudiar si en patología infecciosa infantil existe asociación entre una concentración más elevada de PCR y un peor pronóstico; entendiendo por peor pronóstico el mayor desarrollo de complicaciones y una mayor mortalidad.

# **[02]** **REVISIÓN CRÍTICA DEL PROBLEMA**



## **2. REVISIÓN CRÍTICA DEL PROBLEMA:**

Tras una exhaustiva búsqueda bibliográfica hemos encontrado varios trabajos de investigación que evalúan la utilidad de la PCR como marcador pronóstico. Algunos de estos estudios sugieren que la PCR tiene valor como marcador pronóstico y otros sugieren que no.

Como comentábamos previamente, sólo hemos hallado cuatro estudios realizados en población pediátrica. El resto de los estudios realizados con humanos a los que haremos referencia han sido elaborados con población adulta. Todos ellos son estudios analíticos observacionales. No hemos encontrado ningún ensayo clínico.

Nos parece muy importante resaltar que tres de los cuatro estudios realizados en niños, y la mayoría de estudios realizados en adultos, se han realizado con muestras de pacientes críticos, la mayoría de ellos con pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos.

En la búsqueda bibliográfica hemos detectado también algunos estudios experimentales en animales que estudian el valor de la PCR como marcador de gravedad.

A continuación trataremos de realizar una breve revisión de los resultados de estos trabajos.

## **2.1 ESTUDIOS QUE SUGIEREN QUE LA PROTEÍNA C REACTIVA TIENE UTILIDAD COMO MARCADOR PRONÓSTICO:**

Hemos hallado cinco estudios realizados en adultos que sugieren que la PCR tiene utilidad como predictor pronóstico<sup>20-24</sup>. Estos estudios encuentran asociación entre mayor concentración de PCR al diagnóstico y peor evolución de los pacientes.

Mirete y cols.<sup>20</sup> en un estudio realizado en adultos con neumonía adquirida en la comunidad, demuestran que la PCR puede tener utilidad para predecir complicaciones pleurales. En su estudio la concentración de PCR en el momento del diagnóstico, es mayor en el grupo de pacientes con mayor riesgo de la clasificación de Fine y en los pacientes que con la evolución desarrollan empiema.

Lobo y cols.<sup>21</sup> confirman la relación entre mayores concentraciones de PCR, severidad de disfunción orgánica múltiple y mortalidad, en una población heterogénea de pacientes críticos ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI). Estos autores practican un muestreo consecutivo de todos los pacientes que ingresan en UCI por cualquier motivo y permanecen ingresados más de 48 horas.

Memis y cols.<sup>22</sup> encuentran asociación entre mayor concentración de PCR y mayor mortalidad en pacientes con sepsis.

Cox y cols.<sup>23</sup> en un estudio sobre manejo de infección en ancianos, observan que los que fallecen tienen una mediana de PCR significativamente mayor que la de los supervivientes.

Oberhuffer y cols.<sup>24</sup> en un estudio realizado en pacientes con sepsis para evaluar el pronóstico empleando distintos marcadores de inflamación al ingreso, observan que la PCR es mayor en los pacientes que desarrollan disfunción multiorgánica y en los que fallecen. La PCR tiene un área bajo la curva de características operativas del receptor (ROC) de 0,811.

La tabla 1 resume las principales características de los trabajos previamente descritos que sugieren que la proteína C reactiva es útil como marcador pronóstico.

**Tabla 1.** Estudios que sugieren que la proteína C reactiva tiene utilidad como marcador pronóstico.

Autores	Edad pacientes	Patología estudiada	Parámetros que valoran	Resultados
Mirete y cols <sup>20</sup>	Adultos	Neumonía adquirida en la comunidad	Desarrollo de derrame pleural paraneumónico	En el momento del diagnóstico la PCR es mayor en aquellos que desarrollan derrame.
Lobo y cols <sup>21</sup>	Adultos	Población heterogénea. Todos los pacientes que ingresan en UCI por cualquier motivo durante más de 48 horas, desde Abril a Julio 1999	Puntuación en las escalas APACHE y SOFA.  Mortalidad	La concentración elevada de PCR al ingreso en UCI se correlaciona con mayor severidad de disfunción multiorgánica y mayor mortalidad.
Memis y cols <sup>22</sup>	Adultos	Sepsis	Mortalidad	La concentración elevada de PCR se correlaciona con mayor mortalidad
Cox y cols <sup>23</sup>	Ancianos	Pacientes infectados	Mortalidad	Los pacientes que fallecen tienen una concentración de PCR mayor que los supervivientes.
Oberhuffer y cols. <sup>24</sup>	Adultos	Sepsis	Disfunción multiorgánica  Mortalidad	La PCR es útil como predictor de disfunción multiorgánica y mortalidad.



## 2.2 ESTUDIOS QUE SUGIEREN QUE LA PROTEÍNA C REACTIVA NO TIENE UTILIDAD COMO MARCADOR PRONÓSTICO:

Estudios como el de Blanco-Quirós<sup>18</sup>, Séller-Pérez<sup>25</sup>, Heper<sup>26</sup>, Claeys<sup>27</sup> y Presterl<sup>28</sup> no detectan asociación entre concentraciones elevadas de PCR al ingreso y peor pronóstico vital, en pacientes críticos.

Carrol<sup>16</sup>, Casado-Flores<sup>17,19</sup>, Krüger<sup>29</sup>, Castelli<sup>30</sup>, Meisner<sup>31</sup>, Clec'h<sup>32</sup> y Pettilä<sup>33</sup>, en sus estudios demuestran que la PCR tiene un escaso valor como marcador de gravedad.

Blanco-Quirós y cols.<sup>18</sup> elaboran un estudio que valora parámetros asociados a mala evolución en pacientes en edad pediátrica (2 meses-13 años) con sepsis meningocócica ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI). En este estudio se demuestra que los niveles de PCR no se asocian a diferencias de mortalidad.

Séller-Pérez y cols.<sup>25</sup> analizan la utilidad de la PCR como marcador pronóstico y de infección en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos. Realizan un estudio de casos y controles en el que los controles son pacientes postquirúrgicos de cirugía electiva, y los casos son pacientes con politraumatismo, coma no infeccioso, insuficiencia respiratoria aguda no infecciosa y postquirúrgicos tras cirugía urgente. Concluyen que la PCR en el momento del ingreso tiene utilidad como marcador de infección, pero no es útil como marcador pronóstico.

Heper y cols.<sup>26</sup> elaboran un estudio que evalúa la utilidad diagnóstica y pronóstica de la PCR, la procalcitonina, el factor de necrosis tumoral alfa y la interleuquina 10, en pacientes con sepsis adquirida en la comunidad, sepsis grave y shock séptico. Estos autores detectan que la PCR no tiene utilidad pronóstica.

Claeys<sup>27</sup> en su estudio sobre pacientes con shock séptico trata de determinar la relación entre los niveles de PCR y procalcitonina, el recuento de leucocitos y el calcio iónico, con la evolución de los pacientes. Compara la utilidad diagnóstica y pronóstica de la PCR y la procalcitonina. Detecta que la PCR tiene un escaso valor como marcador pronóstico.

Presterl y cols.<sup>28</sup> realizan un estudio que valora la correlación de determinadas citoquinas (factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina 6, interleuquina 12) y la PCR con las escalas APACHE III (*Acute physiology and chronic health evaluation score III*) y MPM II (*Mortality probability models II*) en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, de origen infeccioso. La puntuación en estas escalas no se correlaciona con la PCR medida en el día 1 (día de ingreso de los pacientes).

Carrol y otros autores<sup>16</sup> realizan un estudio que valora la utilidad de cinco marcadores de infección, entre los que se encuentran la PCR y la procalcitonina, en niños que ingresan en el hospital Kenia con los diagnósticos de meningitis y neumonía. Estos autores demuestran que la PCR no tiene valor como marcador de gravedad.

Casado-Flores y cols.<sup>17</sup> en su estudio que valora la utilidad pronóstica de la procalcitonina semicuantitativa, el recuento de neutrófilos y la PCR en niños con infección meningocócica que

ingresan en UCI observan que los niveles de PCR al ingreso no se correlacionan con la evolución a shock séptico o síndrome de disfunción multiorgánica.

Casado-Flores y cols.<sup>19</sup> en otros estudio que valora la utilidad pronóstica de la procalcitonina en comparación con la PCR y el recuento de neutrófilos, en niños con edad entre 1 mes y 16 años que ingresan en UCI con sospecha de sepsis, detectan que los niveles de PCR son similares en los pacientes que sobreviven y en los que no sobreviven, y en los pacientes con y sin síndrome de disfunción multiorgánica.

Krüger y cols.<sup>29</sup> investigan el valor pronóstico de la procalcitonina, la PCR y el recuento leucocitario en pacientes adultos con neumonía adquirida en la comunidad. Estos autores no detectan mayor gravedad de la enfermedad en pacientes con valores más elevados de PCR.

Castelli y cols.<sup>30</sup> realizan un estudio que valora la utilidad de la procalcitonina, la PCR, el recuento de leucocitos y la escala SOFA (*Sepsis-related organ failure assesment*) para el diagnóstico y monitorización de sepsis en pacientes adultos ingresados en UCI. Estos autores detectan que la PCR no tiene utilidad como marcador pronóstico. La medición diaria de los niveles de PCR no es útil para distinguir la evolución hacia sepsis severa o shock séptico.

Clec'h<sup>32</sup> en su estudio que determina el valor diagnóstico y pronóstico de la procalcitonina en pacientes con shock, observa que la proteína C reactiva no es útil como predictor de mortalidad.

Pettilä<sup>33</sup> en su estudio que evalúa el valor predictivo de la antitrombina III y los niveles de PCR en pacientes con sospecha de sepsis ingresados en UCI, detecta que los niveles de PCR al ingreso tienen escaso poder discriminativo para predecir mortalidad.

La tabla 2 resume las principales características de los trabajos previamente descritos que sugieren que la proteína C reactiva no es útil como marcador pronóstico.

**Tabla 2.** Estudios que sugieren que la proteína C reactiva no tiene utilidad como marcador pronóstico.

Autores	Edad pacientes	Patología estudiada	Parámetros que valoran	Resultados
Blanco-Quirós y cols. <sup>18</sup>	Niños (2 meses-13 años)	Sepsis meningocócica	Mortalidad	La concentración elevada de PCR no se asocia a mayor mortalidad.
Séller-Pérez y cols. <sup>25</sup>	Adultos	Población heterogénea de pacientes ingresados en UCI y sometidos a ventilación mecánica. Controles: pacientes postquirúrgicos de cirugía electiva. Casos: pacientes con politraumatismo, coma no infeccioso, insuficiencia respiratoria aguda no infecciosa y postquirúrgicos tras cirugía urgente.	Fallo multiorgánico.  Mortalidad.	No hay asociación entre mayor concentración de PCR y peor evolución.
Heper y cols. <sup>26</sup>	Adultos	Sepsis adquirida en la comunidad y shock séptico.	Mortalidad	La PCR es similar en pacientes que evolucionan a sepsis severa y shock séptico, y en pacientes sin complicaciones.  La PCR no es útil como predictor de mortalidad.
Claeys y cols. <sup>27</sup>	Adultos	Shock séptico	Mortalidad	La concentración elevada de PCR al ingreso no es indicador de mayor mortalidad.  El descenso de su concentración con la evolución sí se correlaciona con mayor supervivencia.
Presterl y cols. <sup>28</sup>	Adultos	SRIS de origen infeccioso	Mortalidad	La puntuación en las escalas APACHE III y MPM II no se correlaciona con la PCR al diagnóstico.
Carrol y cols. <sup>16</sup>	Niños (2 meses-16 años)	Meningitis y neumonía	Mortalidad	La PCR no es útil como predictor de mortalidad.

Casado-Flores y cols. <sup>17</sup>	Niños (2meses-9 años)	Infección meningocócica	Fallo multiorgánico. Mortalidad	La concentración elevada de PCR no se correlaciona con evolución a shock séptico o disfunción multiorgánica.
Casado-Flores y cols. <sup>19</sup>	Niños (1mes-16 años)	Sospecha de sepsis	Fallo multiorgánico. Mortalidad	La PCR es similar en pacientes con y sin disfunción multiorgánica, y en supervivientes y no supervivientes.
Krüger y cols. <sup>29</sup>	Adultos	Neumonía adquirida en la comunidad	Puntuación en la escala CRB65 Mortalidad	No hay correlación entre concentración más elevada de PCR mayor gravedad y más mortalidad.
Castelli y cols. <sup>30</sup>	Adultos	Población heterogénea. Todos los pacientes que ingresan en UCI desde Mayo 1999 hasta Abril 2000, excepto pacientes neuroquirúrgicos y de cirugía electiva.	Evolución a sepsis severa y shock séptico	La medición diaria de la concentración de PCR no es útil para distinguir la evolución hacia sepsis severa o shock séptico.
Clech y cols. <sup>32</sup>	Adultos	Shock (séptico y cardiogénico)	Mortalidad	La PCR no es útil para distinguir entre shock séptico y cardiogénico. La PCR tiene escaso valor para predecir mortalidad.
Petillä y cols. <sup>33</sup>	Adultos	Sospecha de sepsis	Mortalidad	La PCR no es útil como predictor de mortalidad.

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Escala CRB-65: confusión, frecuencia respiratoria mayor de 30, hipotensión, edad mayor de 65 años.

Escala APACHE III (*Acute physiology and chronic health evaluation score III*)

Escala MPM II (*Mortality probability models II*)

## **2.3 ESTUDIOS EXPERIMENTALES QUE SUGIEREN QUE LOS NIVELES ELEVADOS DE PROTEÍNA C REACTIVA TIENEN UN VALOR PROTECTOR.**

Tras nuestra búsqueda bibliográfica hemos hallado varios estudios experimentales que han detectado un valor protector de niveles elevados de PCR, y que resumimos brevemente a continuación.

Szalay<sup>34</sup> demuestra que ratones transgénicos que expresan elevados niveles de PCR en suero en respuesta a endotoxina están particularmente protegidos contra infecciones letales por *Streptococcus pneumoniae*. Y que ratones transgénicos que expresan PCR humana tienen mayor resistencia a la infección letal por *Salmonella typhimurium*<sup>35</sup>.

En otro estudio experimental realizado en ratones transgénicos que expresan PCR de conejo se demuestra que elevadas concentraciones de PCR se relacionan con menor gravedad en sepsis inducida y en inflamación pulmonar<sup>36,37</sup>.

## 2.4 SITUACIÓN ACTUAL

Tras la revisión bibliográfica previa podemos concluir que la PCR tiene un valor indiscutible como marcador diagnóstico<sup>9-13</sup> y de medida de respuesta al tratamiento<sup>4</sup> en pacientes infectados.

No obstante no queda clara la utilidad de la PCR como predictor pronóstico. Como hemos expuesto previamente hay pocos estudios que analicen el valor pronóstico de la PCR en patología infecciosa, algunos de ellos con resultados discordantes, y en concreto sólo cuatro realizados en población pediátrica.



# [03] HIPÓTESIS





### **3. HIPÓTESIS:**

La concentración plasmática de proteína C reactiva en un paciente en edad pediátrica, sin patología subyacente previa, con una infección bacteriana grave, condiciona el pronóstico evolutivo de esta enfermedad.



# **[04]** **OBJETIVOS**



## **4. OBJETIVOS:**

### **4.1 OBJETIVO PRINCIPAL:**

El objetivo principal de nuestro trabajo es conocer la utilidad de la proteína C reactiva (PCR) como marcador pronóstico en pacientes en edad pediátrica, sin patología subyacente previa, con infección bacteriana grave.

Entendemos por infección bacteriana grave: neumonía adquirida en la comunidad, meningitis bacteriana y pielonefritis aguda.

### **4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

Objetivos secundarios de nuestro trabajo son:

- Determinar otras variables pronósticas indicativas de una mayor gravedad en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, meningitis bacteriana y pielonefritis aguda.
  - Estudiar la influencia del valor de la proteína C reactiva en la duración y adecuación de la estancia hospitalaria.
-



# **[05]** **MATERIAL Y MÉTODOS**





## **5. MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **5.1 TIPO DE ESTUDIO:**

Estudio observacional, longitudinal, analítico. Estudio de cohortes retrospectivo.

### **5.2 POBLACIÓN:**

#### **5.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

Pacientes con edad comprendida entre 0 y 14 años, sin patología subyacente previa, que ingresan en el hospital infantil “La Fe” (Valencia) y en los que se realiza el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, meningitis bacteriana o pielonefritis aguda, en base a los siguientes criterios:

- Neumonía adquirida en la comunidad: Fiebre y radiografía de tórax con condensación lobar, multisegmentaria o con derrame pleural paraneumónico.

Entendemos por neumonía adquirida en la comunidad la infección del parénquima pulmonar producida por microorganismos extrahospitalarios en un paciente inmunocompetente que no ha sido hospitalizado en los últimos 7 días, o bien, la que aparece dentro de las primeras 48 horas de un ingreso en un centro hospitalario.

- Meningitis bacteriana: Fiebre y líquido cefalorraquídeo con más de 1.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>.

- Pielonefritis aguda: Fiebre y prueba de imagen (ecografía-doppler renal y/o gammagrafía renal) sugestiva de pielonefritis aguda.

#### **5.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Pacientes inmunodeprimidos.

- Pacientes con neumonía adquirida en la comunidad: se excluyen aquellos pacientes afectados de cardiopatías congénitas (cualquier cardiopatía estructural) o neumopatías crónicas (displasia broncopulmonar, bronquitis de repetición, asma, fibrosis quística).

- Pacientes con meningitis bacteriana: se excluyen aquellos pacientes portadores de válvula de derivación de líquido cefalorraquídeo o que han sufrido traumatismo craneoencefálico con fractura abierta.

- Pacientes con pielonefritis aguda: se excluyen aquellos pacientes con cualquier malformación estructural de la vía urinaria, reflujo vesicoureteral en cualquier grado, vejiga neurógena, espina bífida, parálisis cerebral infantil con incontinencia urinaria, trasplantados renales, poliquistosis renal, displasias renales, litiasis asociadas, portadores de catéteres doble J o vesicostomía.

### 5.2.3 DEFINICIÓN DE COMPLICACIÓN:

Definimos como complicación la situación de los pacientes incluidos en el estudio, que o bien fallecen por el motivo de ingreso o bien presentan una evolución desfavorable, que definimos como:

- Pacientes con neumonía adquirida en la comunidad: desarrollo de derrame pleural paraneumónico o empiema, neumonía necrosante, absceso pulmonar, shock séptico, insuficiencia respiratoria que requiere soporte ventilatorio.
  
- Pacientes con meningitis bacteriana: desarrollo de derrame o empiema subdural, infarto cerebral, parálisis de pares craneales, defectos visuales, hipoacusia, hidrocefalia, absceso cerebral, convulsiones, secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH).
  
- Pacientes con pielonefritis aguda: desarrollo de pielonefritis aguda bilateral, pielonefritis aguda multifocal, pielonefritis aguda global, nefronía, absceso renal, absceso perirrenal, pionesfros, shock séptico, desarrollo de cicatrices renales detectadas por gammagrafía renal con DMSA (ácido dimercaptosuccínico) transcurridos 6 meses a 1 año del episodio agudo.

## 5.3 MUESTRA, MUESTREO Y MARCO DEL ESTUDIO:

### 5.3.1 TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Antes de iniciar el estudio se hizo una estimación del tamaño de la muestra necesario, dado que un tamaño muestral suficiente es la garantía de calidad de las conclusiones.

Para realizar el cálculo del tamaño muestral empleamos el programa Epidat, Programa para análisis epidemiológico de datos tabulados, versión 3.1.

Para realizar el cálculo del tamaño muestral nos basamos en los datos previos de la literatura sobre incidencia de complicaciones en niños con el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, meningitis bacteriana y pielonefritis aguda.

En estudios previos se describe que hasta un 40% de los niños hospitalizados por neumonía desarrollan derrame pleural paraneumónico<sup>38,39</sup>. En un estudio que realizamos hace 2 años en el Hospital “La Fe”, titulado “Neumonía adquirida en la comunidad en niños hospitalizados: factores que predisponen al desarrollo de derrame pleural paraneumónico”, que fue el trabajo de investigación para la prueba de suficiencia investigadora de esta universidad, describimos una incidencia de derrame pleural paraneumónico de 13,95% a 31,15%, con un intervalo de confianza del 95%.

En publicaciones previas se describe que un 20-30% de los niños que presentan meningitis bacteriana pueden desarrollar complicaciones neurológicas agudas, siendo las más frecuentes: hidrocefalia, convulsiones, infarto cerebral, parálisis de pares craneales, alteraciones neuroendocrinas, colecciones intracraneales e hipertensión intracraneal<sup>40</sup>. Las secuelas neurológicas se producen en un 10-20% de los pacientes afectados de meningitis bacteriana e incluyen sordera neurosensorial, retraso psicomotor y parálisis cerebral, entre otras<sup>40</sup>. En un metanálisis de 4520 niños con meningitis bacteriana, un 84% de los supervivientes quedaron sin secuelas en los países desarrollados<sup>41</sup>.

En cuanto a las complicaciones agudas y crónicas que pueden desarrollar los niños afectados de pielonefritis agudas, por trabajos previos de investigación sabemos que el riesgo de desarrollar cicatrices renales es de un 8%<sup>42</sup> y el riesgo de desarrollar nefronía focal y absceso renal es de un 3%<sup>43</sup> y un 0,1%<sup>44</sup> respectivamente.

Entonces para nuestro estudio de cohortes, en la cohorte de niños hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad, asumiendo una incidencia de derrame pleural paraneumónico en niños que ingresan por neumonía de un 38%, con un nivel de confianza del 95% y con un poder estadístico del 80%, necesitamos por lo menos una muestra de 160 pacientes, con 61 pacientes expuestos (es decir, que desarrollen derrame pleural) y 99 no expuestos (que no desarrollen derrame pleural).

En la cohorte de niños hospitalizados por meningitis bacteriana, asumiendo una incidencia de complicaciones en niños que ingresan por meningitis de un 28%, con un nivel de confianza del 95% y con un poder estadístico del 80%, necesitamos por lo menos una muestra de 61 pacientes, con 17 pacientes expuestos (es decir, que desarrollen complicaciones) y 44 no expuestos (que no desarrollen complicaciones).

En la cohorte de niños hospitalizados por pielonefritis aguda, asumiendo una incidencia de complicaciones agudas en niños que ingresan por pielonefritis de un 4%, y una incidencia de complicaciones crónicas (desarrollo de cicatrices renales) de un 8%, con un nivel de confianza del 95% y con un poder estadístico del 80%, necesitamos por lo menos: una muestra de 50 pacientes, con 2 expuestos y 48 no expuestos, para el análisis de las complicaciones agudas. Y una muestra de 50 pacientes (4 expuestos y 46 no expuestos) para el análisis de complicaciones crónicas.

### **5.3.2 TIPO DE MUESTREO Y MARCO DEL ESTUDIO:**

La muestra del estudio se obtuvo a partir del listado informatizado de ingresos del hospital infantil “La Fe” que nos proporcionó el servicio de Documentación clínica del hospital. El criterio de búsqueda para la elaboración de ese listado fue: edad en el momento del ingreso entre 0 y 14 años, y diagnósticos al alta neumonía/meningitis/pielonefritis aguda. Se solicitó el listado de los pacientes ingresados con estas características desde enero de 1994 hasta diciembre de 2009, ambos meses incluidos.

Se realizó un muestreo consecutivo de todos los niños con edad comprendida entre 0 y 14 años que ingresaron en el Hospital infantil “La Fe” de Valencia por neumonía adquirida en la comunidad, meningitis bacteriana o pielonefritis aguda, y que reunían los criterios de inclusión y no los de exclusión descritos previamente.

Se analizó de manera retrospectiva la documentación clínica (médica y de enfermería) de los pacientes de este listado. Mediante la revisión de las historias clínicas se determinó qué pacientes reunían los criterios de inclusión, y no los de exclusión, previamente descritos, y estos pacientes fueron los que se incluyeron en el estudio.

La recogida de datos se inició en Octubre del 2009 tras la aprobación del proyecto de tesis doctoral en el departamento de pediatría de la Universidad Autónoma de Barcelona. Los datos fueron recogidos por un único evaluador (el autor de la tesis), en el Archivo de historias clínicas del hospital, mediante una hoja de trabajo diseñada a tal efecto, garantizándose el anonimato de los pacientes y los médicos.

Se comenzó la recogida de datos con la revisión de los ingresos hospitalarios más recientes. Inicialmente se revisaron las historias de los pacientes ingresados en 2009, posteriormente en 2008, 2007, y así en orden de menor a mayor antigüedad. Se finalizó el muestreo cuando estimamos que con el número de historias clínicas reclutadas el tamaño de la muestra era suficiente.

El periodo de muestreo de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad abarca desde febrero de 2005 hasta diciembre de 2009, ambos meses incluidos.

El periodo de muestreo de pacientes con meningitis bacteriana abarca desde marzo de 1997 hasta abril de 2009, ambos meses incluidos.

El periodo de muestreo de pacientes con pielonefritis aguda abarca desde enero de 2000 hasta octubre de 2009, ambos meses incluidos.

La incidencia de ingresos por pielonefritis aguda y meningitis bacteriana en nuestro hospital no es baja, dado que se trata de un hospital terciario. No obstante, muchos pacientes de los

ingresados en estos años por estas dos patologías cumplían los criterios de exclusión, y es por ello que el periodo de muestreo para los pacientes con estos dos diagnósticos es más amplio.

## **5.4 VARIABLES ESTUDIADAS:**

Mediante la revisión retrospectiva de las historias clínicas en el Archivo de historias clínicas de nuestro hospital, hemos analizado las siguientes variables.

### **5.4.1 VARIABLE DEPENDIENTE:**

La variable dependiente o de resultado principal es la evolución hacia la complicación como definimos previamente en el apartado 5.2.3.

La medimos como complicación “sí” o complicación “no”. Se trata de una variable cualitativa nominal dicotómica.

### **5.4.2 VARIABLES INDEPENDIENTES:**

- Edad (medida en meses): variable cuantitativa continua.
- Sexo: variable cualitativa nominal, dicotómica.
- Tratamiento antibiótico previo al ingreso, administrado en domicilio, medido como “sí” o “no”: variable cualitativa nominal, dicotómica.
- Temperatura máxima (medida en grados centígrados), previa al ingreso en el hospital: variable cuantitativa continua.
- Duración (en horas), de la fiebre en domicilio, es decir en el periodo previo al ingreso: variable cuantitativa continua.
- Recuento de leucocitos (en células/mm<sup>3</sup>) en el hemograma practicado al ingreso: variable cuantitativa continua.
- Recuento neutrófilos (en células/mm<sup>3</sup>) en el hemograma practicado al ingreso: variable cuantitativa continua.
- Niveles de proteína C reactiva (en mg/l) en la bioquímica de sangre practicada al ingreso: variable cuantitativa continua.
- Germen aislado, agente infeccioso aislado, relacionado con la etiología del proceso: Variable cualitativa nominal no dicotómica. Esta variable puede ser resultado del cultivo de sangre (hemocultivo) o:

- 
- En los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad: resultado del antígeno capsular de neumococo en orina, serología de *Mycoplasma pneumoniae*, prueba de tuberculina, cultivo y determinación de antígeno capsular de neumococo en derrame pleural paraneumónico (si lo desarrolla y se punciona).
  - En los pacientes con meningitis bacteriana: resultado del cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR), resultado de los antígenos capsulares en orina y LCR (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* A, B, C, Y, W135), resultado de la intradermoreacción de Mantoux.
  - En los pacientes con pielonefritis aguda: resultado del urocultivo.
  - En cuanto a la etiología microbiológica de los pacientes que ingresan por neumonía adquirida en la comunidad hemos considerado que la neumonía tiene etiología neumocócica si se detecta antígeno capsular de *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) en orina o en derrame pleural y/o si en el hemocultivo o en el cultivo del líquido pleural se aísla *Streptococcus pneumoniae*. Atribuimos que es causada por *Mycoplasma pneumoniae* si en la serología realizada durante el ingreso la IgM para *Mycoplasma* es positiva.
  - Duración (en días) de la fiebre durante el ingreso: variable cuantitativa continua.
  - Tratamiento antibiótico administrado durante el ingreso: variable cualitativa nominal no dicotómica.
  - En los pacientes con meningitis bacteriana: administración de corticoides en las primeras 24 horas, medido como “sí” o “no”, variable cualitativa nominal dicotómica.
  - Tratamiento antibiótico oral indicado en el momento del alta hospitalaria para continuar en domicilio: variable cualitativa nominal no dicotómica.
  - Días de estancia hospitalaria reales (días que permanece el niño en el hospital desde el ingreso hasta el alta): variable cuantitativa continua.
  - Días de estancia hospitalaria que habrían sido apropiados, valorados como se describe a continuación en el apartado 5.5: variable cuantitativa continua.

## 5.5 TÉCNICA DE MEDIDA DE LAS VARIABLES:

- La edad ha sido recogida en meses, y calculada automáticamente por el programa estadístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences Software*) teniendo en cuenta la fecha de nacimiento y la fecha de ingreso de los pacientes.
- El recuento de leucocitos y neutrófilos se practica en nuestro hospital con el contador hematológico Sysmex XT-1800. El resultado se expresa en células por milímetro cúbico (células/mm<sup>3</sup>).
- La proteína C reactiva se determina por inmunoturbidimetría con la plataforma Cobas 6000, el resultado se expresa en miligramos por litro (mg/l).
- La detección en sangre de microorganismos (hemocultivo) se realiza a través del sistema BacT/ALERT 3D (bioMérieux) de hemocultivos, sistema automatizado de detección microbiológica basado en un método colorimétrico para detectar los microorganismos mediante la producción de CO<sub>2</sub> (recuperación de más del 95% en 24 horas y más del 98% en 72 horas). Los medios de cultivo BacT/ALERT son capaces de detectar microorganismos aerobios y anaerobios facultativos, por medio de una monitorización constante de la muestra.
- La detección en orina de microorganismos (urocultivo) se realiza mediante la siembra en recuento en placas de agar sangre y Levine.
- La detección de microorganismos en líquido cefalorraquídeo (cultivo de líquido cefalorraquídeo) se realiza con la siembra en agar sangre y agar chocolate, que se enriquece con caldo tioglicolato.
- La determinación de microorganismos en líquido de derrame pleural/empiema (cultivo de líquido pleural) también se realiza con la siembra en agar sangre y agar chocolate, que se enriquece con caldo tioglicolato.
- La determinación del antígeno de neumococo en orina y derrame pleural se realiza mediante pruebas comerciales (Binax-now), inmunocromatografías sobre membrana que detecta el antígeno (polisacárido C de la pared) de *Streptococcus pneumoniae* en la orina o líquido pleural de los pacientes con neumonía causada por este microorganismo.
- La determinación de antígenos capsulares en orina y líquido cefalorraquídeo para *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* A, B, C y W135 se realiza enfrentando en laboratorio el sobrenadante de la muestra de orina o líquido cefalorraquídeo a una prueba comercial de anticuerpos frente a antígenos capsulares (Wellcogen bacterial antigen kit, Remel).
- La determinación de la serología de *Mycoplasma pneumoniae* se realiza mediante ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA); por el que se realiza detección de IgG e IgM (Sayvon Diagnostic).
- La prueba de tuberculina (con intradermorreacción de Mantoux) se realiza por el personal de enfermería de las salas de hospitalización de pediatría, mediante la inyección intradérmica de cinco unidades de tuberculina derivado proteico purificado en la cara anterior del antebrazo. La prueba se interpreta por el pediatra (de acuerdo a la formación o no de pápula en la zona de inyección) a las 48-72 horas de su administración.



- Los días de estancia de hospitalaria real son calculados automáticamente por el programa SPSS teniendo en cuenta la fecha de ingreso y la fecha del alta hospitalaria.

- Los días de estancia hospitalaria apropiados son medidos de acuerdo a los criterios objetivos que describen Casanova y colaboradores<sup>45</sup> en su artículo “Utilización inapropiada de la hospitalización pediátrica”. Estos autores definen que la estancia hospitalaria es inadecuada si las causas de su permanencia en el hospital son:

- Problemas de programación hospitalaria de un procedimiento quirúrgico o una técnica realizada en cuidados intensivos.
- Problemas en la programación de pruebas o procedimientos no quirúrgicos.
- No disponibilidad de quirófano o de cama en cuidados intensivos.
- Retraso debido a que los procedimientos necesarios no se realizan en fin de semana.
- Retraso en la recepción de pruebas diagnósticas o consultas necesarias para organizar la posterior evaluación o tratamiento.
- Retraso en iniciar el tiempo de planificación del alta.
- Retraso en escribir el informe de alta.
- Tratamiento médico del paciente demasiado conservador.
- Ausencia de familiares / entorno para cuidados en su hogar.
- Familia / entorno no preparada/o para cuidar un paciente en su hogar.
- El paciente o la familia / entorno rechazan una alternativa disponible y apropiada de cuidados alternativos.

Para hacer el cálculo de los días de estancia hospitalaria adecuada nos hemos guiado también por las recomendaciones, sobre tratamiento y estancia hospitalaria, de estudios de pacientes en edad pediátrica que ingresan por neumonía adquirida en la comunidad<sup>46-49</sup>, meningitis bacteriana<sup>50,51</sup> y pielonefritis aguda<sup>52,53</sup>.

## 5.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS:

Una vez recogidos todos los datos éstos fueron introducidos en la base de datos y programa estadístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences Software*) versión 15.0 para Windows.

Distinguimos tres bloques de pacientes de acuerdo al diagnóstico: neumonía adquirida en la comunidad, meningitis bacteriana y pielonefritis aguda (según los criterios de inclusión especificados). Se crearon tres bases de datos (una para cada bloque) y se realizó el análisis estadístico de cada bloque por separado.

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo. Las variables cualitativas (o categóricas) se describen con porcentaje sobre 100. En cuanto a las variables continuas se empleó el test de Kolmogorov-Smirnov para valorar la normalidad de la distribución de los datos. Las variables continuas normales (Kolmogorov-Smirnov,  $p > 0.05$ ) se describen con media y desviación típica (o desviación estándar) (DS). Las variables continuas no normales (Kolmogorov-Smirnov,  $p < 0.05$ ) se describen con mediana y rango intercuartil (P25-P75).

A continuación se realizó una regresión logística multivariable para valorar la contribución individual de cada una de las variables independientes sobre la variable de resultado principal. Se describe su exactitud diagnóstica con una curva de características operativas para el receptor (curva ROC). Se acepta como nivel de significación estadística un valor de  $p \leq 0.05$ .

Realizamos un análisis actuarial que se describe con Kaplan-Meier y se analizó con la prueba de log-Rank.

## **5.7 TRATAMIENTO DE LA BIBLIOGRAFÍA:**

### **5.7.1 FUENTES BIBLIOGRÁFICAS**

Antes de iniciar este trabajo se ha realizado una exhaustiva búsqueda de bibliografía relacionada con el tema.

Para ello se ha seguido la siguiente metodología de búsqueda: la búsqueda se inició en fuentes terciarias de información (TRIP Database, Cochrane library) y posteriormente en fuentes secundarias (Pubmed, EMBASE).

### **5.7.2 CITACIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA:**

Las referencias bibliográficas han sido numeradas consecutivamente según el orden en que se mencionan por primera vez en el texto.

La bibliografía se cita de acuerdo a los Requisitos de Uniformidad (estilo Vancouver)<sup>54,55</sup>.

# [06] RESULTADOS



## 6. RESULTADOS

A continuación describimos por separado los resultados del análisis estadístico de cada una de las tres muestras de pacientes de acuerdo al diagnóstico: neumonía adquirida en la comunidad, meningitis bacteriana y pielonefritis aguda.

En primer lugar hacemos referencia a la estadística descriptiva de cada una de las muestras, y posteriormente hacemos referencia a la estadística inferencial, y exponemos los métodos empleados para concluir acerca de la población basándonos en nuestra muestra.

---

## **6.1 RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA MUESTRA DE PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD:**

### **6.1.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA**

El listado de Documentación clínica de nuestro hospital incluía a 679 pacientes con edad comprendida entre 0 y 14 años que fueron dados de alta con el diagnóstico de neumonía en el periodo que abarca desde enero de 2005 hasta diciembre de 2009. Se excluyeron 483 pacientes porque no reunían los criterios de inclusión, o por el contrario reunían los de exclusión. Se excluyeron aquellos pacientes que fueron trasladados a otros centros durante su ingreso.

Se han incluido 196 niños con edad comprendida entre 0 y 14 años, que ingresaron en el hospital infantil La Fe, con el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, en el periodo de febrero de 2005 hasta diciembre de 2009, ambos meses incluidos.

En esta muestra hay un total de 97 varones y 99 mujeres. La mediana de edad es de 43,55 meses ( $P_{25} 25,67$ ,  $P_{75} 68,72$ ).

Las características de los pacientes de la muestra se describen en la tabla 3.

**Tabla 3.** Características de los pacientes ingresados por neumonía adquirida en la comunidad.

Sexo	97 varones (49,5%), 99 mujeres (50,5%)
Edad (meses)	Mediana 43,55 (P <sub>25</sub> 25,67, P <sub>75</sub> 68,72).
Antibiótico oral antes del ingreso	49 pacientes (25%)
Duración (horas) fiebre antes del ingreso	Mediana 72 (P <sub>25</sub> 24, P <sub>75</sub> 120).
T <sup>a</sup> máxima (°C) fiebre antes del ingreso	Mediana 39°C (P <sub>25</sub> 39, P <sub>75</sub> 40).
Recuento de leucocitos (cél/mm <sup>3</sup> )*	Media 19705,31 (DS 9595,24)
Recuento de neutrófilos (cél/mm <sup>3</sup> )*	Media 14940,64 (DS 8401,78)
Proteína C reactiva (mg/l) *	Mediana 198,7 (P <sub>25</sub> 66,57, P <sub>75</sub> 315,07).
Radiología al ingreso:	
Neumonía lobar	80 pacientes (40,8%)
Afectación multisegmentaria	45 pacientes (23%)
Derrame pleural	71 pacientes (36,2%)
Etiología microbiológica atribuida:	
Neumococo	104 pacientes (53,1%)
Mycoplasma	22 pacientes (11,2%)
Neumococo y Mycoplasma (coinfeción)	3 pacientes (1,5%)
No filiada	67 pacientes (34,2%)
Estudios microbiológicos:	
Hemocultivos positivos para neumococo	9 (4,6%)
Ag neumococo en orina positivo	105 (53,6%)
IgM de Mycoplasma positiva	25 (12,8%)
Prueba tuberculina positiva	0 (0%)
Ag neumococo en DPP positivo	16 (8,2%)
Cultivos de DPP en que se aísla neumococo	6 (3,1%)
Complicaciones	
Derrame pleural paraneumónico	86 pacientes (43,9%)
Empiema encapsulado	1 paciente (0,5%)
Neumonía necrosante	2 casos (1%)

(\* )En hemograma y bioquímica sanguínea practicados al ingreso. DPP: derrame pleural paraneumónico.



Todos los pacientes habían tenido fiebre los días previos al ingreso, con una mediana de duración de 72 horas (P<sub>25</sub>24, P<sub>75</sub> 120). La temperatura máxima de la fiebre antes del ingreso, medida en grados centígrados, tuvo una mediana de 39°C (P<sub>25</sub>39, P<sub>75</sub> 40).

De esta muestra 49 pacientes (25%) habían recibido tratamiento antibiótico oral antes del ingreso, bien pautado por el pediatra de atención primaria del centro de salud, o tras la consulta en algún servicio de urgencias los días previos al ingreso.

En la radiografía de tórax realizada al ingreso se demuestra que 80 pacientes (40,8%) tenían una neumonía lobar, 45 pacientes (23%) una afectación multisegmentaria, y 71 pacientes (36,2%) presentaban ya al ingreso imagen de derrame pleural paraneumónico en la radiografía de tórax.

En 104 casos (53,1%) se atribuye la etiología a neumococo. En 22 casos (11,2%) a *Mycoplasma*, y en 3 casos (1,5%) se aprecia coinfección por ambos gérmenes. En 67 pacientes (34,2%) no pudimos filiar la etiología microbiológica.

Cabe señalar que la batería de estudios microbiológicos que se refleja en la tabla 3 no se hizo de manera completa a todos los pacientes. La prueba de la tuberculina y hemocultivo se practicó a todos. El antígeno capsular de neumococo en orina se determinó en 189 pacientes (96,4%), y la serología de *Mycoplasma* en 118 pacientes (60,2%). Se envió muestra de derrame pleural para cultivo y determinación de antígeno capsular de neumococo en todos los casos en los que se insertó tubo de drenaje pleural.

Durante el ingreso la mayoría de los pacientes (80,7%) recibieron tratamiento antibiótico con un betalactámico intravenoso (amoxicilina-ácido clavulánico 60,2%, ceftriaxona 13,8%, cefotaxima 3,1%, penicilina 3,6%). El tratamiento antibiótico administrado durante el ingreso se refleja en la tabla 4.

**Tabla 4.** Tratamiento antibiótico administrado a los pacientes ingresados por neumonía adquirida en la comunidad.

Antibiótico administrado durante el ingreso:	
amoxicilina-ácido clavulánico iv	118 pacientes (60,2%)
ceftriaxona iv	27 pacientes (13,8%)
cefotaxima iv	6 pacientes (3,1%)
penicilina iv	7 pacientes (3,6%)
claritromicina vo	1 paciente (0,5%)
amoxicilina-clavulánico iv + claritromicina vo	13 pacientes (6,6%)
ceftriaxona iv + claritromicina vo	4 pacientes (2%)
amoxicilina-clavulánico iv + azitromicina vo	1 paciente (0,5%)
ceftriaxona iv + vancomicina iv	7 pacientes (3,6%)
amoxicilina-clavulánico iv + teicoplanina iv	6 pacientes (3,1%)
ceftriaxona iv y teicoplanina iv	2 pacientes (1%)
cefotaxima iv + vancomicina iv + azitromicina vo	2 pacientes (1%)

Iv: intravenoso. Vo: vía oral

Un paciente (0,5%) recibió únicamente tratamiento con claritromicina oral, 18 pacientes (9,1%) recibieron la combinación de un betalactámico intravenoso y un macrólido oral (6,6% amoxicilina-ácido clavulánico y claritromicina, 2% ceftriaxona y claritromicina, 0,5% amoxicilina-ácido clavulánico y azitromicina).

De la muestra 15 pacientes (7,7%), todos ellos con derrame pleural paraneumónico, recibieron la combinación de un betalactámico intravenoso y un glucopéptido intravenoso (3,6% ceftriaxona y vancomicina, 3,1% amoxicilina-ácido clavulánico y teicoplanina, 1% ceftriaxona y teicoplanina).

Dos pacientes (1%), ambos con derrame pleural paraneumónico, recibieron triple terapia antibiótica, betalactámico intravenoso, glucopéptido intravenoso y macrólido oral, en ambos se administra cefotaxima intravenosa, vancomicina intravenosa y azitromicina oral.

Durante su evolución 110 pacientes no desarrollan complicaciones, 86 casos (43,9%) se complican con derrame pleural paraneumónico.

De los 86 que se complicaron con derrame pleural, dos de ellos desarrollaron una neumonía necrosante, y uno de ellos un empiema encapsulado o pseudoquiste inflamatorio.

Los pacientes que desarrollaron neumonía necrosante no precisaron intervención quirúrgica. Uno de ellos precisó inserción de drenaje pleural y administración de urokinasa por tubo de drenaje, el otro simplemente manejo conservador. En ambos casos se atribuyó la etiología a neumococo; en el que precisó la inserción de drenaje pleural se aisló *Streptococcus pneumoniae* en el hemocultivo. Ambos recibieron antibiótico betalactámico intravenoso durante 15 días.

El paciente que desarrolló el empiema encapsulado (o pseudoquiste inflamatorio) permaneció ingresado un total de 30 días. A los 7 días de ingreso precisó drenaje del quiste por toracotomía derecha, se evacuaron 40 ml de líquido purulento. La etiología que se atribuyó es neumocócica, de hecho se aisló *Streptococcus pneumoniae* en el cultivo del líquido del quiste. Este paciente recibió tratamiento con un antibiótico betalactámico intravenoso.

El tratamiento en los casos de derrame pleural paraneumónico se refleja en la tabla 5. Se insertó tubo de drenaje pleural en 33 pacientes, 28 de ellos precisaron además la administración de urokinasa por el tubo de drenaje.

**Tabla 5.** Tratamiento de las complicaciones de los pacientes ingresados por neumonía adquirida en la comunidad.

Derrame pleural	86 pacientes (43,9%)
Drenaje pleural	33 pacientes
Administración de urokinasa	28 pacientes
Tratamiento conservador	53 pacientes

El tratamiento evacuador asociado a fibrinólisis fue eficaz en todos los casos y evitó el tratamiento quirúrgico convencional. No obstante se observaron dos complicaciones derivadas de estos procedimientos. En dos pacientes como complicación de la inserción del tubo de drenaje se produjo un neumotórax con enfisema subcutáneo.

En los otros 53 pacientes que desarrollaron derrame pleural el manejo fue conservador, sólo tratamiento antibiótico endovenoso y observación.

La mediana de la duración de la fiebre durante el ingreso fue de 1 día (P<sub>25</sub>1, P<sub>75</sub> 2,75).

La mediana de la duración del ingreso fue de 7 días (P<sub>25</sub>5, P<sub>75</sub> 9).

La mediana de la duración de la estancia hospitalaria que hemos considerado adecuada de acuerdo a lo indicado en estudios de pacientes en edad pediátrica con neumonía adquirida en la comunidad<sup>46-49</sup>, y de acuerdo a los criterios objetivos que establecen Casanova y colaboradores<sup>45</sup>, es de 5 días (P<sub>25</sub>4, P<sub>75</sub> 7).

## **6.1.2 ESTADÍSTICA INFERENCIAL**

Inicialmente se realizó un análisis bivalente (prueba t-student, tabla 6) para valorar si los niveles de PCR al ingreso determinaron una mayor probabilidad de complicarse con derrame pleural paraneumónico, y no se obtuvo significación estadística.

**Tabla 6.** Análisis bivariante (t de Student) de la muestra de pacientes ingresados por neumonía.

**Estadísticos de grupo**

	Caso complicado	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Proteína C reactiva (mg/l) al ingreso	No complicado	110	192,3900	125,71826	11,98677
	Caso complicado	86	221,1035	167,56308	18,06879

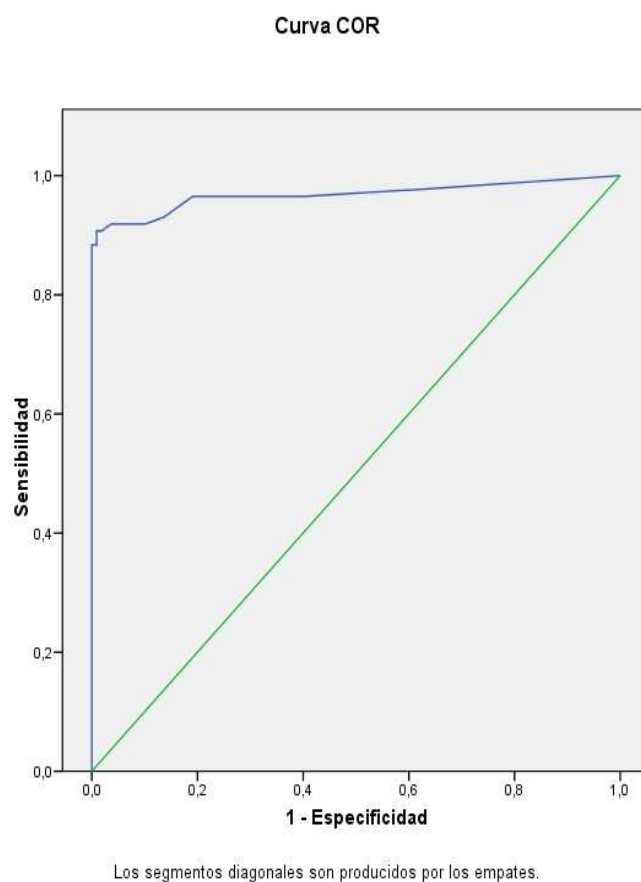
**Prueba de muestras independientes**

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Superior	Inferior
Proteína C reactiva (mg/l) al ingreso	Se han asumido varianzas iguales	10,181	,002	-1,371	194	,172	-28,71349	20,94919	-70,03089	12,60391
	No se han asumido varianzas iguales			-1,324	153,148	,187	-28,71349	21,68326	-71,55040	14,12342

A continuación se practicó una regresión logística multivariable, la variable de resultado principal fue la complicación con derrame pleural paraneumónico. Se analizaron como variables independientes la edad, el sexo, si habían recibido previamente antibiótico en domicilio, la duración de la fiebre (en horas) antes del ingreso, la temperatura máxima (en grados centígrados) en domicilio, el recuento de neutrófilos y los niveles de PCR en la analítica practicada al ingreso, la imagen en la radiografía de tórax, el germen implicado, la duración (en días) de la fiebre durante el ingreso, y el antibiótico administrado en el hospital. La única variable que tras el análisis multivariable obtiene significación estadística son los días de fiebre durante el ingreso, con un valor de p menor de 0,001. El valor de la PCR en la analítica realizada al ingreso no obtuvo significación estadística.

Se estudió la calibración del modelo (test de Hosmer and Lemeshow: chi-cuadrado 2,413,  $p=0,878$ ) y su capacidad de clasificación (-2 log de la verosimilitud 61,576, R cuadrado de Cox y Snell 0,653, R cuadrado de Nagelkerke 0,874. Significación global del modelo 0,000).

A continuación se elaboró la curva de características operativas para el receptor (curva ROC) (figura 1) del modelo de regresión logística multivariable (tabla 7). Vemos que cuanto mayor es la duración de la fiebre durante la estancia hospitalaria mayor es la probabilidad de que se complique con derrame pleural paraneumónico. La curva ROC para los días de fiebre durante el ingreso tuvo un área bajo la curva (AUC) de 0,968 (IC 95% 0,938-0,997).



**Figura 1.** Curva de características operativas para el receptor (curva ROC) de la muestra de pacientes con neumonía.

**Tabla 7.** Modelo de regresión logística multivariable de la muestra de pacientes con neumonía.

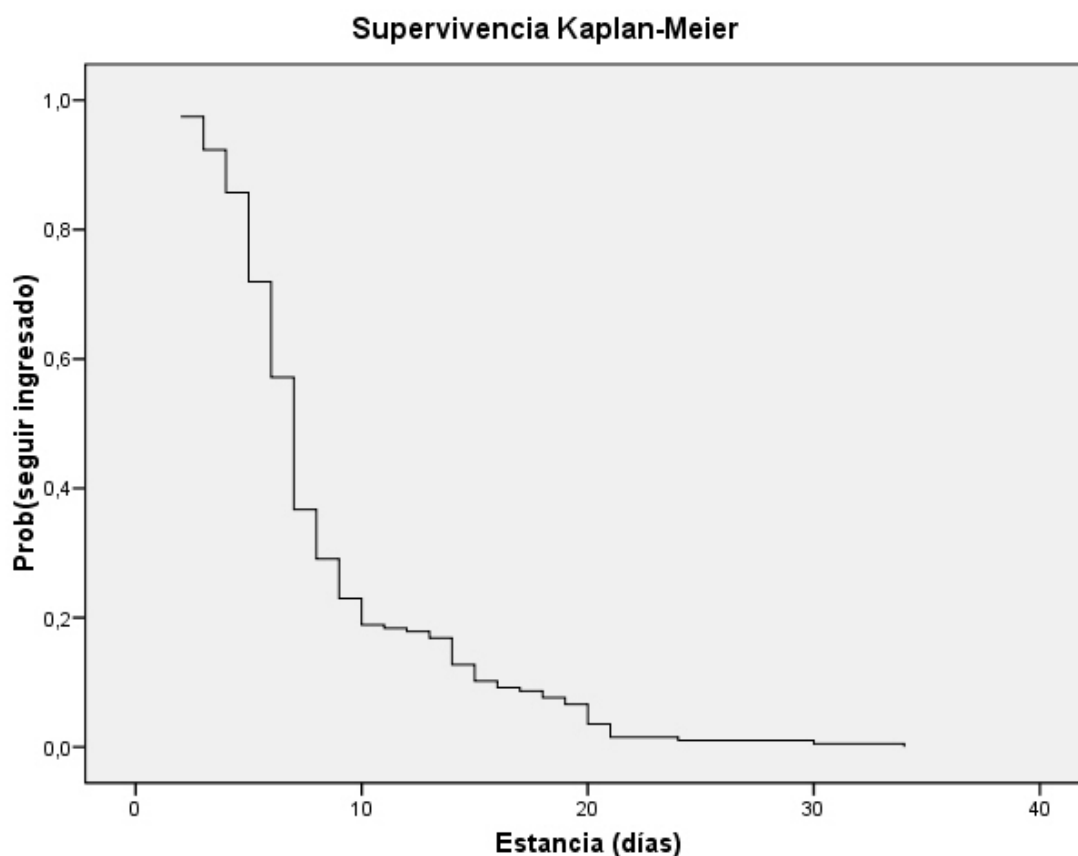
#### Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Probabilidad pronosticada

Área	Error típ.	Sig. asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite superior	Límite inferior
,968	,015	,000	,938	,997

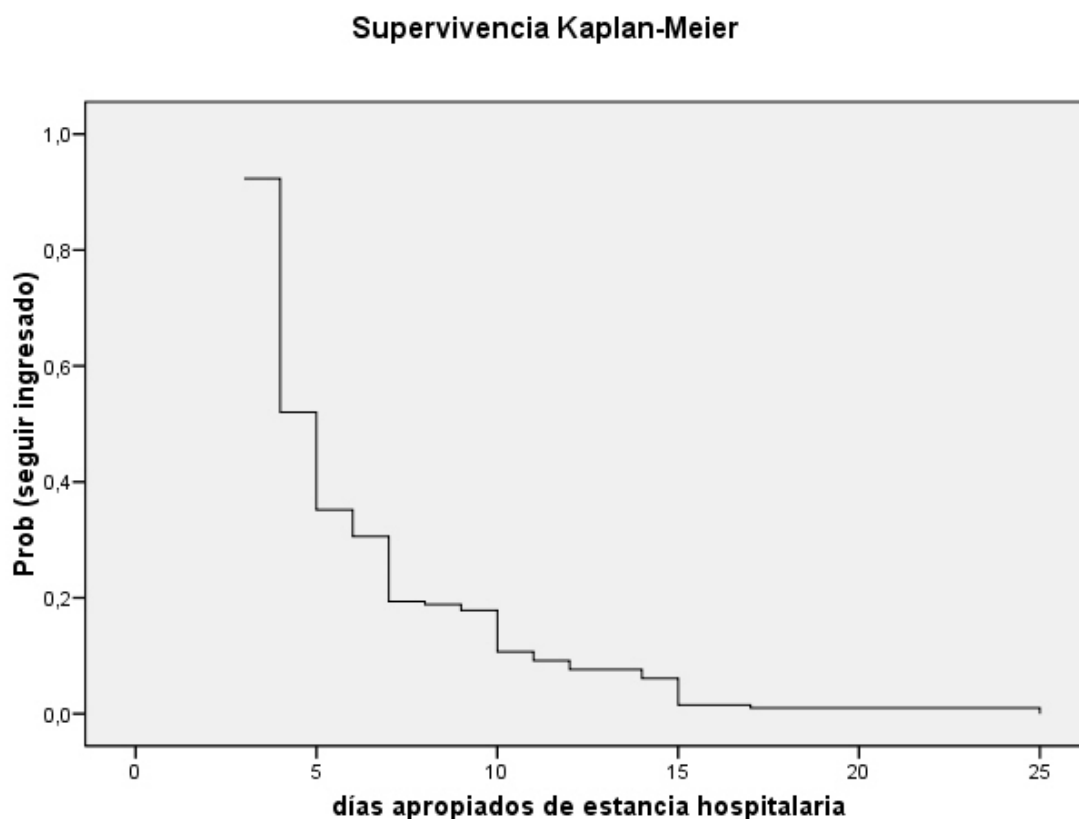
Finalmente se practicó el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier con los días de estancia hospitalaria reales (contabilizados desde la fecha de ingreso hasta la fecha de alta), y con los días de estancia hospitalaria que habrían sido adecuados de acuerdo a lo indicado en los estudios de pacientes en edad pediátrica con neumonía adquirida en la comunidad<sup>46-49</sup> y de acuerdo a los criterios objetivos que establecen Casanova y colaboradores<sup>45</sup> en el artículo “Utilización inapropiada de la hospitalización pediátrica”.

Realizamos el análisis de supervivencia y podemos observar la probabilidad de seguir ingresado de acuerdo a los días de estancia reales (figura 2), y de acuerdo a los días de estancia que habrían sido adecuados de acuerdo a criterios objetivos (figura 3).



**Figura 2.** Análisis actuarial (Kaplan-Meier) para la estancia hospitalaria real de pacientes con neumonía.

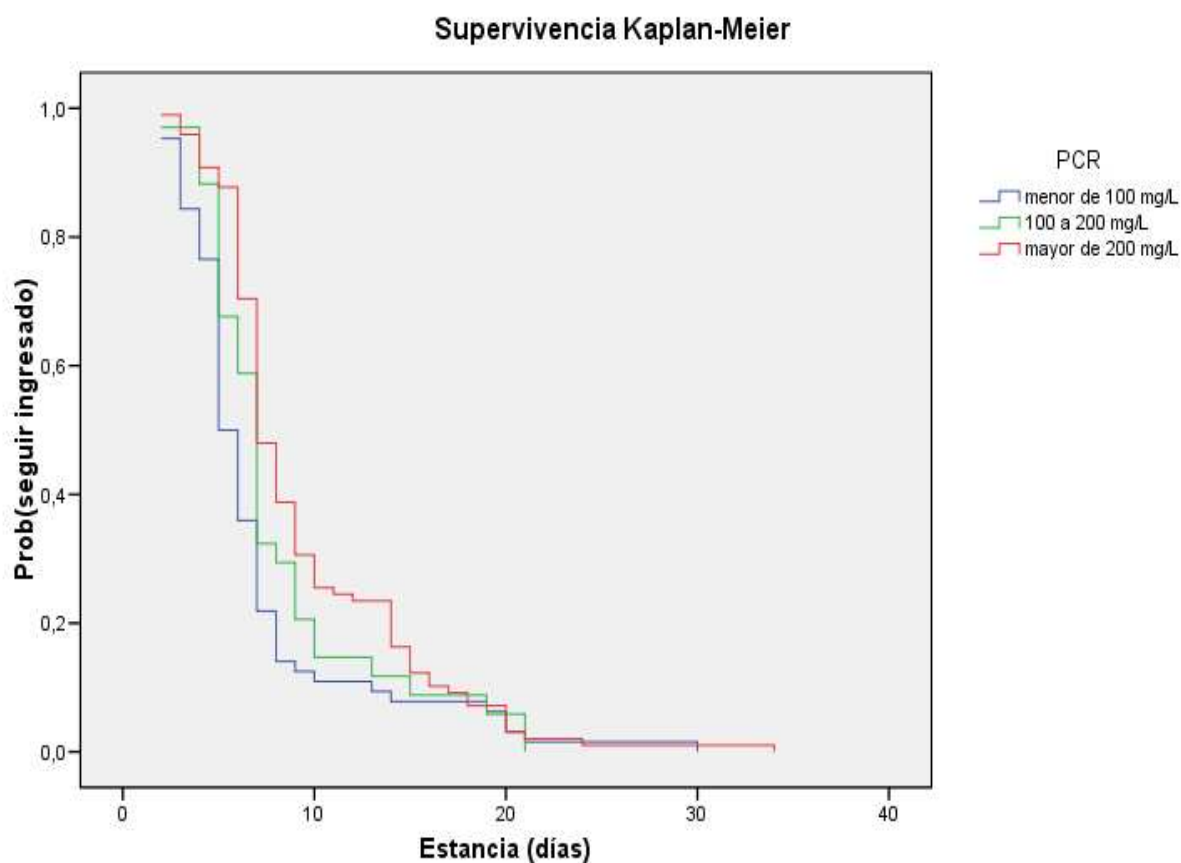




**Figura 3.** Análisis actuarial (Kaplan-Meier) para la estancia hospitalaria considerada apropiada de acuerdo a criterios objetivos para pacientes con neumonía.

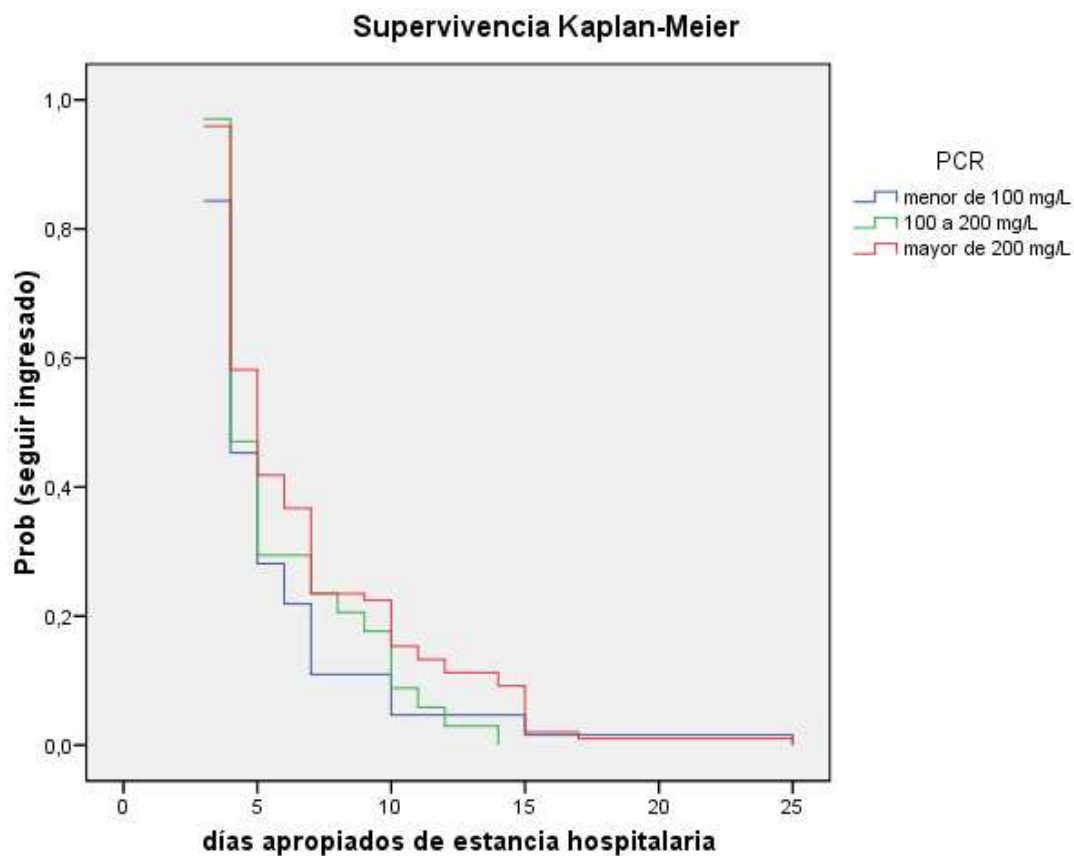
Con el análisis de supervivencia podemos observar que la probabilidad de seguir ingresado de acuerdo a los días de estancia reales, es mayor que la probabilidad de seguir ingresado de acuerdo a los días de estancia considerados apropiados.

Al introducir en este análisis actuarial la variable niveles de PCR en la analítica practicada al ingreso, vemos que en lo referente a la estancia hospitalaria real cuanto mayor es la concentración plasmática de PCR en la analítica practicada al ingreso mayor es la probabilidad de permanecer ingresado más días (figura 4).



**Figura 4.** Análisis actuarial (Kaplan-Meier) para estancia hospitalaria real de pacientes con neumonía. Se introduce como factor los niveles de PCR al ingreso.

En lo referente a la estancia hospitalaria que habría sido adecuada de acuerdo a criterios objetivos<sup>45-49</sup> vemos que los niveles elevados de PCR en la analítica practicada al ingreso no determinan una mayor probabilidad de permanecer ingresado más días (figura 5).



**Figura 5.** Análisis actuarial (Kaplan-Meier) para estancia hospitalaria considerada apropiada de acuerdo a criterios objetivos, para pacientes con neumonía. Se introduce como factor los niveles de PCR al ingreso.

---

## **6.2 RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA MUESTRA DE PACIENTES CON MENINGITIS BACTERIANA:**

### **6.2.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA**

El listado de Documentación clínica de nuestro hospital incluía a 245 pacientes con edad comprendida entre 0 y 14 años que fueron dados de alta con el diagnóstico de meningitis en el periodo que abarca desde enero de 1997 hasta diciembre de 2009. Se excluyeron 178 pacientes porque no reunían los criterios de inclusión, o por el contrario reunían los de exclusión, o bien se trataba de pacientes que ingresaron por meningitis vírica. Se excluyeron aquellos pacientes que aunque reunían los criterios de inclusión y no los de exclusión, fueron trasladados a otros centros durante su ingreso.

Incluimos pues en nuestro estudio a 67 niños con edad comprendida entre 0 y 14 años, que ingresaron en el hospital infantil La Fe, con el diagnóstico de meningitis bacteriana en el periodo de tiempo comprendido entre marzo de 1997 y abril de 2009, ambos meses incluidos.

En esta muestra hay un total de 43 varones y 24 mujeres. La mediana de edad fue de 15,8 meses ( $P_{25} 6,26$ ,  $P_{75} 48,70$ ).

Las características de los pacientes de la muestra se describen en la tabla 8.

**Tabla 8.** Características de los pacientes ingresados por meningitis bacteriana.

Sexo	43 varones (64,2%), 24 mujeres (35,8%)
Edad (meses)	Mediana 15,8 (P <sub>25</sub> 6,26, P <sub>75</sub> 48,70).
Antibiótico oral antes del ingreso	11 pacientes (16,4%)
Duración (horas) fiebre antes del ingreso	Mediana 24 (P <sub>25</sub> 12, P <sub>75</sub> 48).
T <sup>a</sup> máxima (°C) fiebre antes del ingreso	Media 39,21°C (DS 0,75)
Recuento de leucocitos (cél/mm <sup>3</sup> )*	Media 16397,76 (DS 10564,94)
Recuento de neutrófilos (cél/mm <sup>3</sup> )*	Media 12717,84 (DS 9316,37)
Proteína C reactiva (mg/l) *	Media 139,98 (DS 86,70)
Cultivo de LCR:	
<i>Neisseria meningitidis</i>	44 pacientes (65,7%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	17 pacientes (25,4%)
<i>Escherichia coli</i>	2 pacientes (3%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 paciente (1,5%)
<i>Salmonella spp</i>	1 paciente (1,5%)
Negativo	2 pacientes (3%)

LCR: líquido cefalorraquídeo

Todos los pacientes habían tenido fiebre los días previos al ingreso, con una mediana de duración de 24 horas (P<sub>25</sub>12, P<sub>75</sub> 48). La temperatura máxima de la fiebre antes del ingreso medida en grados centígrados tuvo una media de 39,21 °C (DS 0,75).

De esta muestra 11 pacientes (16,4%) habían recibido tratamiento antibiótico oral antes del ingreso, bien pautado por el pediatra de atención primaria del centro de salud, o tras la consulta en algún servicio de urgencias antes del ingreso.

En el cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) se aisló *Neisseria meningitidis* (meningococo) en 44 pacientes (65,7%), *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) en 17 pacientes (25,4%), *Escherichia coli* en 2 pacientes (3%), en un paciente se aisló *Haemophilus influenzae*, y en otro *Salmonella spp*.

En 2 pacientes no se aisló germen en líquido cefalorraquídeo, pero tanto la clínica como la bioquímica de líquido cefalorraquídeo fueron sugestivas de meningitis bacteriana. Estos 2 pacientes con cultivo de líquido cefalorraquídeo negativo no habían recibido tratamiento antibiótico en domicilio.

En la tabla 9 se refleja el resultado del cultivo de líquido cefalorraquídeo de los pacientes, indicando su año de ingreso.

**Tabla 9.** Germen aislado en cultivo de líquido cefalorraquídeo en pacientes con meningitis bacteriana, en la parte superior se indica el año de ingreso de los mismos.

Año	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Meningococo	3	1	5	10	4	2	1	4	5	3		4	2
Neumococo	1		1		2			1	1	1	5	2	3
E Coli								2					
H Influenzae													1
Salmonella												1	
Negativo						1						1	

En la mayoría de los pacientes (71,6%) durante el ingreso se administró una cefalosporina de tercera generación por vía intravenosa (55,2% ceftriaxona, 16,4% cefotaxima). En un 20,9% una cefalosporina de tercera generación y un gluco péptido intravenoso (17,9% ceftriaxona y vancomicina, 1,5% ceftriaxona y teicoplanina, 1,5% cefotaxima y vancomicina).

En 4 pacientes (6%) se combinó cefotaxima y ampicilina; estos 4 pacientes eran menores de 3 meses de edad. Un paciente que era alérgico a betalactámicos recibió tratamiento con aztreonam intravenoso. El tratamiento administrado durante el ingreso se refleja en la tabla 10.

**Tabla 10.** Tratamiento administrado en el hospital a los pacientes ingresados con meningitis bacteriana.

Antibiótico administrado durante el ingreso:	
ceftriaxona iv	37 pacientes (55,2%)
cefotaxima iv	11 pacientes (16,4%)
ceftriaxona iv + vancomicina iv	12 pacientes (17,9%)
ceftriaxona iv + teicoplanina iv	1 paciente (1,5%)
cefotaxima iv + vancomicina iv	1 paciente (1,5%)
cefotaxima iv + ampicilina iv	4 pacientes (6%)
aztreonam iv	1 paciente (1,5%)
Administración de corticoides iv	26 pacientes (38,8%)

Iv: intravenoso

En 26 pacientes (38,8%) se administraron corticoides intravenosos (dexametasona) en las primeras 24 horas de ingreso. Cabe señalar que en 8 de ellos se aisló *Streptococcus pneumoniae* en líquido cefalorraquídeo, en los otros 18 se aisló *Neisseria meningitidis*.

Durante su evolución 18 pacientes (26,9%) desarrollaron complicaciones. Varios pacientes desarrollaron más de una complicación, en concreto 10 pacientes desarrollaron 2 complicaciones, y un paciente hasta tres complicaciones.



Hubo 11 casos de derrame/empiema subdural, 9 de convulsiones, 2 de infarto cerebral, 2 de hipoacusia, 1 de parálisis facial, 1 de parálisis del tercer par craneal, otro de parálisis del sexto par craneal, 1 de estrabismo, 1 de ceguera y 1 de hidrocefalia. En la tabla 11 se reflejan las complicaciones que padecieron los pacientes de la muestra.

**Tabla 11.** Complicaciones que desarrollan los pacientes que ingresan por meningitis bacteriana, al lado se indica el número de pacientes que presenta cada una de las complicaciones.

Derrame/Empiema subdural	5 pacientes
Hipoacusia	1 paciente
Convulsiones	1 paciente
Derrame subdural + convulsiones	4 pacientes
Derrame subdural + infarto cerebral	1 paciente
Infarto cerebral + convulsiones	1 paciente
Ceguera + hidrocefalia	1 paciente
Convulsiones + estrabismo	1 paciente
Convulsión + hipoacusia	1 paciente
Parálisis facial + parálisis del VI par	1 paciente
Derrame subdural + convulsiones + parálisis del III par	1 paciente

De los 11 pacientes que desarrollaron derrame/empiema subdural 4 de ellos precisaron intervención quirúrgica para drenaje del mismo.

De los nueve pacientes que presentaron convulsiones uno de ellos entró en status convulsivo.

De esta muestra 49 pacientes tuvieron una evolución favorable, sin desarrollo de complicaciones, y curación sin secuelas.

La mediana de la duración de la fiebre durante el ingreso fue de 2 días (P<sub>25</sub>1, P<sub>75</sub> 5).

La mediana de la duración del ingreso fue de 12 días (P<sub>25</sub>9, P<sub>75</sub> 19).

La mediana de la duración de la estancia hospitalaria que hemos considerado adecuada de acuerdo a lo indicado en estudios de pacientes en edad pediátrica con meningitis bacteriana<sup>50,51</sup>, y de acuerdo a los criterios objetivos que establecen Casanova y colaboradores<sup>45</sup> es de 10 días (P<sub>25</sub>7, P<sub>75</sub> 15).

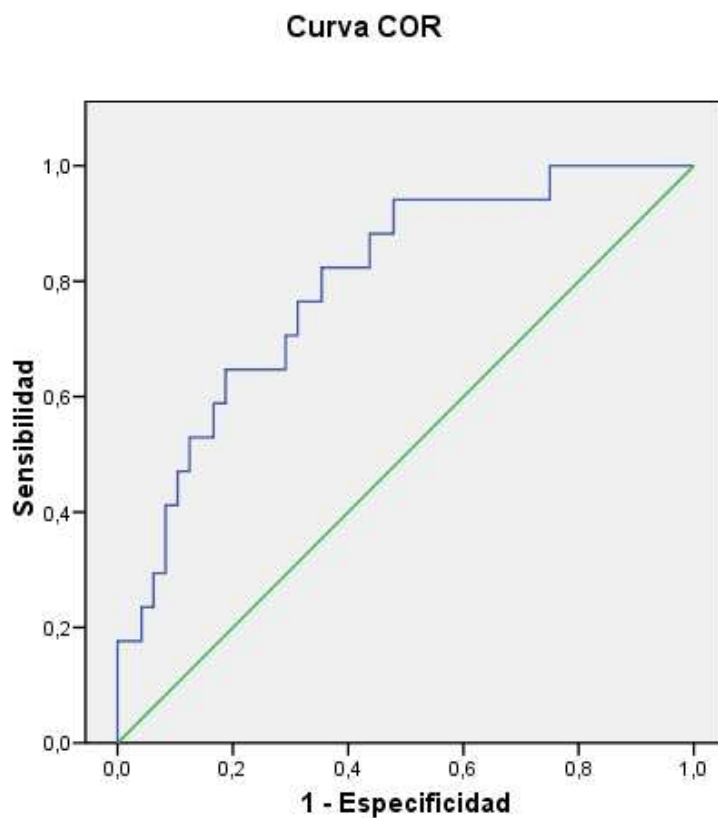
## 6.2.2 ESTADÍSTICA INFERENCIAL

Se practicó una regresión logística multivariable, en la que la variable de resultado principal fue el desarrollo de alguna de las complicaciones previamente descritas. Se analizaron como variables independientes: la duración de la de fiebre en casa antes del ingreso, si habían recibido tratamiento antibiótico en domicilio antes de ingresar en el hospital, el recuento de neutrófilos y los niveles de PCR en la analítica realizada al ingreso, la duración de la fiebre durante la estancia hospitalaria, el germen aislado en el cultivo de líquido cefalorraquídeo, y si habían recibido corticoides en las primeras 24 horas del ingreso.

La única variable que tras el análisis obtuvo significación estadística fue el germen aislado en líquido cefalorraquídeo con una p de 0,027. Se incluyó en el análisis como variable categórica distinguiendo 3 categorías: meningococo, neumococo y bacilos Gram negativos. Para la positividad a neumococo la p fue de 0,008. Ni la PCR, ni la duración de la fiebre durante el ingreso, obtuvieron significación estadística.

Se estudió la calibración del modelo (test de Hosmer and Lemeshow: chi-cuadrado 3,350,  $p=0,851$ ) y su capacidad de clasificación (-2log de la verosimilitud 59,831, R cuadrado de Cox y Snell 0,205, R cuadrado de Nagelkerke 0,299).

A continuación se elaboró la curva de características operativas para el receptor (curva ROC) (figura 6) del modelo de regresión logística multivariable (tabla 12). Esta curva ROC tiene un área bajo la curva (AUC) de 0,795 (IC 95% 0,677-0,913).



**Figura 6.** Curva de características operativas para el receptor (curva ROC) de la muestra de pacientes con meningitis bacteriana.

**Tabla 12.** Modelo de regresión logística multivariable de la muestra de pacientes con meningitis bacteriana.

**Área bajo la curva**

Variables resultado de contraste: Probabilidad pronosticada

Área	Error típ.	Sig. asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite superior	Límite inferior
,795	,060	,000	,677	,913

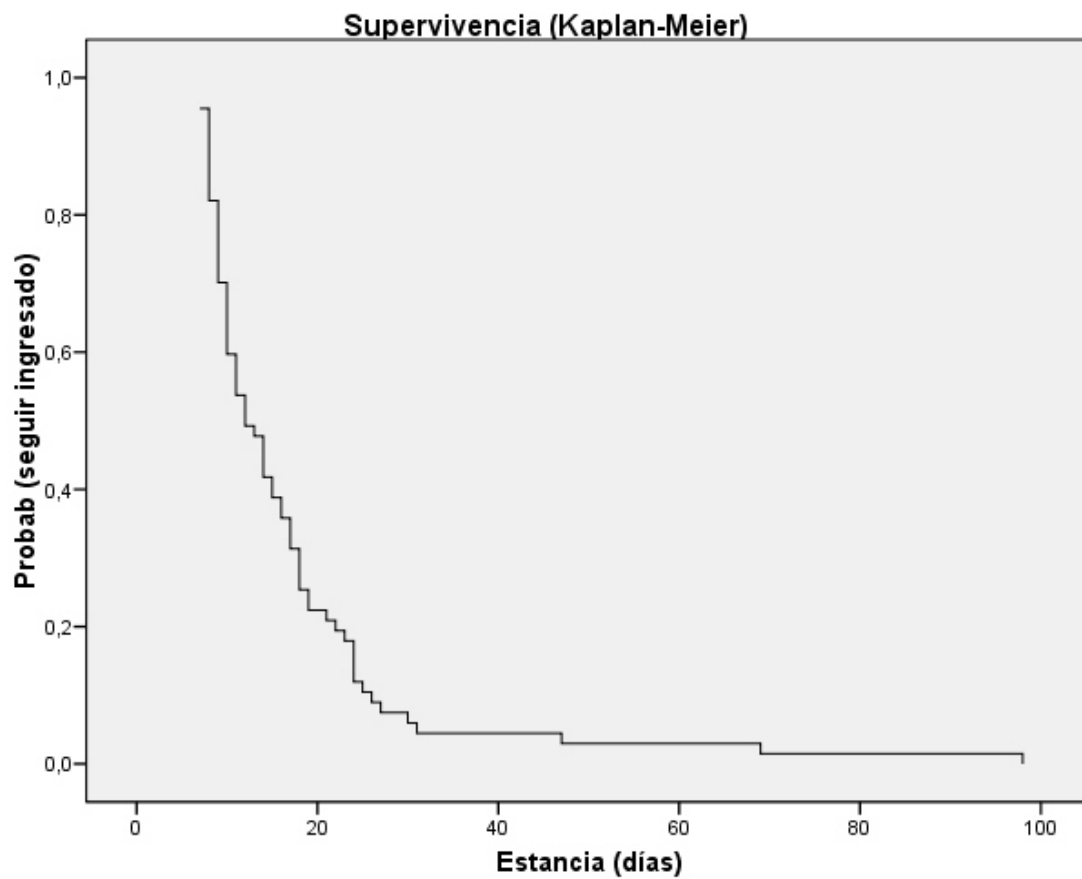
Posteriormente se realizó una regresión de Cox (regresión multivariante) en la que la variable de resultado principal fue el desarrollo de alguna de las complicaciones previamente descritas. Y se analizaron sólo tres variables independientes: los niveles de PCR en la analítica realizada al ingreso, la duración de la fiebre durante la estancia hospitalaria, y el germen aislado en el cultivo de líquido cefalorraquídeo (tabla 13). Tras este análisis la única variable que obtuvo significación estadística fue el germen aislado en líquido cefalorraquídeo con una *p* de 0,003.

**Tabla 13.** Regresión de Cox (regresión multivariante) de la muestra de pacientes con meningitis bacteriana.

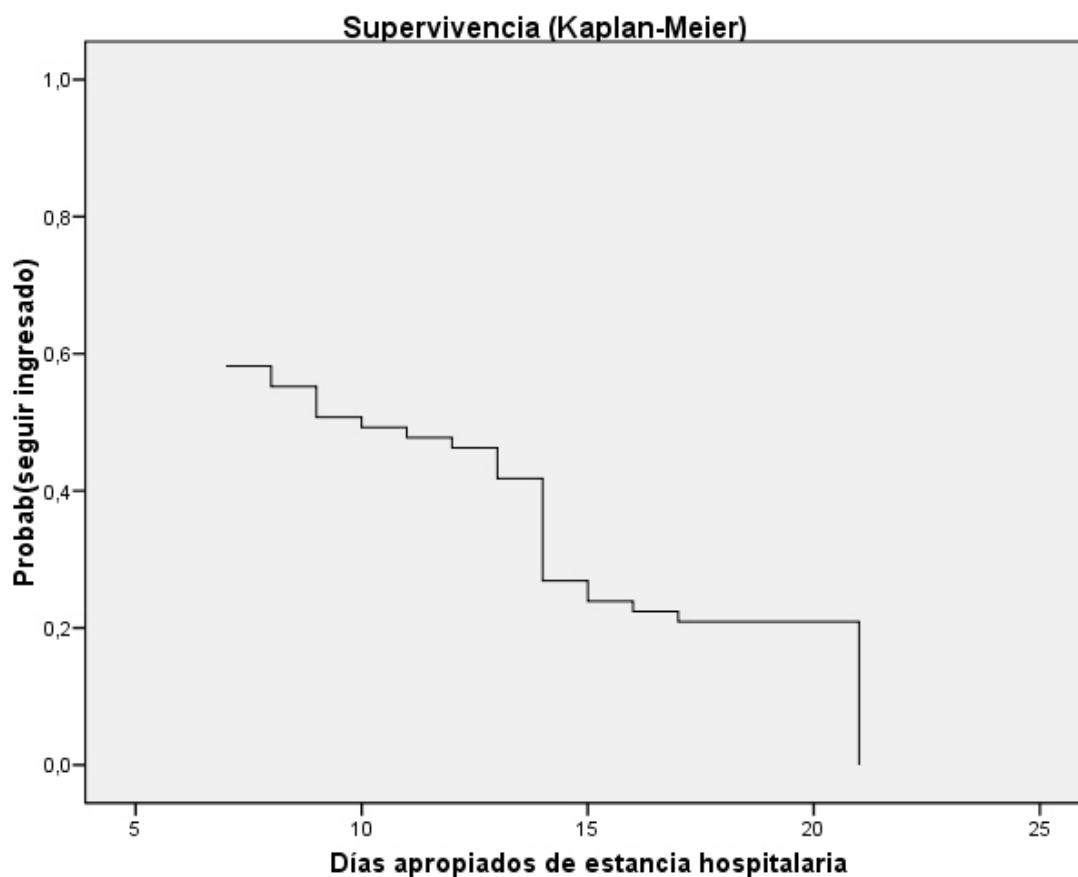
**Variables en la ecuación**

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
microCAT	-,656	,218	9,052	1	,003	,519
pcr	-,002	,002	1,307	1	,253	,998
diasfiebre	-,039	,038	1,078	1	,299	,962

Finalmente se practicó el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier con los días de estancia hospitalaria reales (contabilizados desde la fecha de ingreso hasta la fecha de alta) (figura 7), y con los días de estancia hospitalaria que habrían sido los adecuados de acuerdo a lo indicado en estudios de pacientes en edad pediátrica con meningitis bacteriana<sup>50,51</sup>, y de acuerdo a los criterios objetivos que establecen Casanova y colaboradores<sup>45</sup> (figura 8).



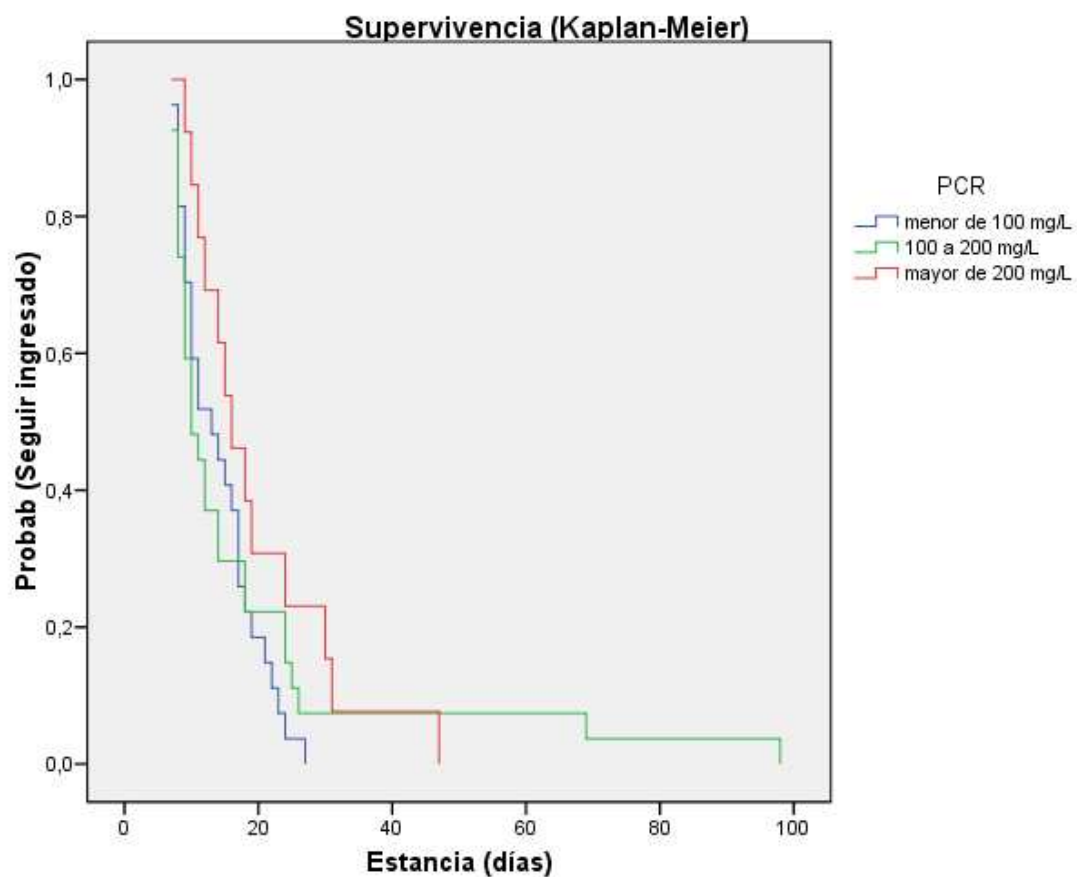
**Figura 7.** Análisis actuarial (Kaplan-Meier) para la estancia hospitalaria real de pacientes con meningitis bacteriana.



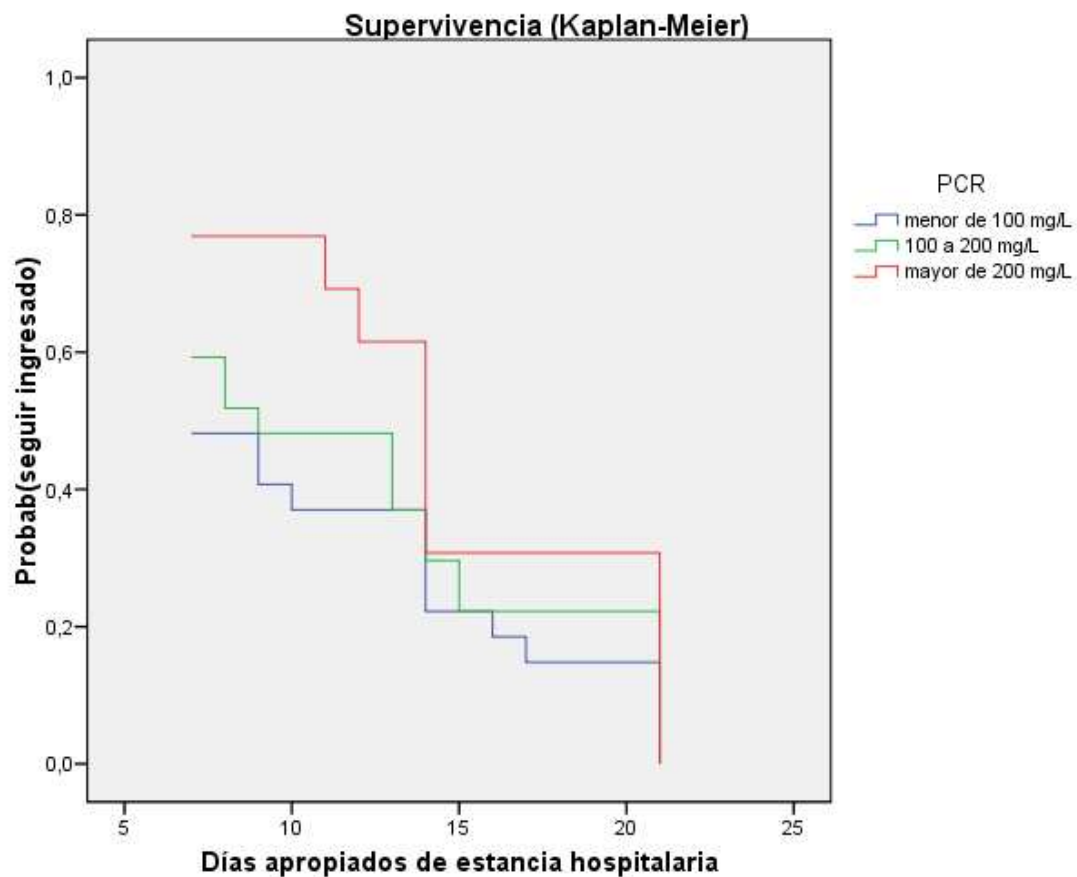
**Figura 8:** Análisis actuarial (Kaplan-Meier) para la estancia hospitalaria considerada apropiada de acuerdo a criterios objetivos para pacientes con meningitis bacteriana.

Con el análisis de supervivencia podemos observar que la probabilidad de seguir ingresado de acuerdo a los días de estancia reales, es mayor que la probabilidad de seguir ingresado de acuerdo a los días de estancia considerados apropiados.

Al introducir en el análisis actuarial la variable niveles de PCR en la analítica practicada al ingreso, vemos que en el caso de pacientes con meningitis bacteriana los niveles de PCR al ingreso no modifican la probabilidad de permanecer ingresado ni para los días de estancia reales (figura 9), ni para los días de estancia que se habrían considerado apropiados de acuerdo a criterios objetivos<sup>45,50,51</sup> (figura 10).



**Figura 9:** Análisis actuarial (Kaplan-Meier) para la estancia hospitalaria real de pacientes con meningitis bacteriana, se introduce como factor los niveles de PCR al ingreso.



**Figura 10.** Análisis actuarial (Kaplan-Meier) para la estancia hospitalaria considerada apropiada de acuerdo a criterios objetivos, para pacientes con meningitis bacteriana. Se introduce como factor los niveles de PCR al ingreso.



## **6.3 RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA MUESTRA DE PACIENTES CON PIELONEFRITIS AGUDA:**

### **6.3.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA**

El listado de Documentación clínica de nuestro hospital incluía a 757 pacientes con edad comprendida entre 0 y 14 años que fueron dados de alta con el diagnóstico de pielonefritis aguda en el periodo que abarca desde enero de 2000 hasta diciembre de 2009. Se excluyeron 558 pacientes porque no reunían los criterios de inclusión, o por el contrario reunían los de exclusión. Se excluyeron los pacientes que no tenían cistouretrografía miccional seriada (CUMS) que descartara reflujo vesicoureteral. Se excluyeron aquellos pacientes que fueron trasladados a otros centros durante su ingreso.

Se incluyeron en nuestro estudio 199 niños, con edad comprendida entre 0 y 14 años, que ingresaron en el hospital infantil “La Fe”, con el diagnóstico de pielonefritis aguda en el periodo comprendido desde enero de 2000 hasta octubre de 2009, ambos meses incluidos.

En esta muestra hay un total de 162 mujeres y 37 varones. La mediana de edad es de 40,8 meses ( $P_{25}$  11,86,  $P_{75}$  77).

Las características de los pacientes de la muestra se describen en la tabla 14. A todos los pacientes de esta muestra se les había practicado una cistouretrografía miccional seriada (CUMS) para descartar reflujo vesicoureteral.

**Tabla 14.** Características de los pacientes ingresados por pielonefritis aguda.

Sexo	162 mujeres (81,4%), 37 varones (18,6%)
Edad (meses)	Mediana 40,8 (P <sub>25</sub> 11,86, P <sub>75</sub> 77).
Antibiótico oral antes del ingreso	26 pacientes (13,1%)
Duración (horas) fiebre antes del ingreso	Mediana 24 (P <sub>25</sub> 20, P <sub>75</sub> 72).
T <sup>a</sup> máxima (°C) fiebre antes del ingreso	Mediana 39,5°C (P <sub>25</sub> 39, P <sub>75</sub> 40).
Recuento de leucocitos (cél/mm <sup>3</sup> )*	Media 18902,26 (DS 6949,28)
Recuento de neutrófilos (cél/mm <sup>3</sup> )*	Mediana 12610 (P <sub>25</sub> 9487, P <sub>75</sub> 16155).
Proteína C reactiva (mg/l)*	Media 141,61 (DS 89,86)
Urocultivo:	
<i>E. Coli</i>	177 pacientes (88,9%)
<i>E. Faecalis</i>	3 pacientes (1,5%)
<i>P. Aeruginosa</i>	2 pacientes (1%)
<i>P. Mirabilis</i>	2 pacientes (1%)
<i>S. Epidermidis</i>	1 paciente (0,5%)
<i>K. Pneumoniae</i>	1 paciente (0,5%)
<i>S. Saprophyticus</i>	1 paciente (0,5%)
No se aísla germen	12 pacientes (6%)

(\* )En hemograma y bioquímica sanguínea practicados al ingreso

Todos los pacientes habían tenido fiebre los días previos al ingreso, con una mediana de duración de 24 horas (P<sub>25</sub>20, P<sub>75</sub> 72). La temperatura máxima de la fiebre antes del ingreso, medida en grados centígrados, tuvo una mediana de 39,5°C (P<sub>25</sub>39, P<sub>75</sub> 40).

De esta muestra 26 pacientes (13,1%) habían recibido tratamiento antibiótico oral antes del ingreso, bien pautado por el pediatra de atención primaria del centro de salud, o tras la consulta en algún servicio de urgencias los días previos.

En la mayoría de los pacientes se aisló *Escherichia coli* en el urocultivo, 177 pacientes (88,9%). En 3 casos (1,5%) se aisló *Enterococcus faecalis*, en 2 casos (1%) *Pseudomonas aeruginosa*, en otros 2 *Proteus mirabilis*. En un caso *Staphylococcus epidermidis*, en otro *Klebsiella pneumoniae*, y en otro *Staphylococcus saprophyticus*.

En 12 pacientes el urocultivo fue negativo; cabe señalar que 7 de estos 12 pacientes habían recibido tratamiento antibiótico oral antes de la recogida del urocultivo.

En todos los casos se practicó alguna prueba de imagen, bien ecografía o bien gammagrafía renal que demostró la afectación renal parenquimatosa por la infección. Todos los pacientes incluidos en esta muestra tenían o bien una ecografía renal o bien una gammagrafía renal en la que se demostraron signos de pielonefritis aguda. En 152 pacientes se apreciaron signos de afectación parenquimatosa con la gammagrafía. En 101 pacientes se apreciaron signos de afectación renal en la ecografía.

Durante el ingreso la mayoría de los pacientes (81,4%) recibieron tratamiento antibiótico con amoxicilina-ácido clavulánico intravenoso. Un 16,6 % recibieron tratamiento con una cefalosporina de 3ª generación intravenosa (14,6% ceftriaxona, 2% cefotaxima). Un paciente fue tratado con cefuroxima iv, otro con cefepime iv, y otro con ciprofloxacino iv.

En un paciente se combinó cefotaxima con ampicilina, este paciente tiene 58 días de vida. El tratamiento antibiótico administrado durante el ingreso se recoge en la tabla 15.

**Tabla 15.** Tratamiento antibiótico administrado a pacientes que ingresan por pielonefritis aguda.

<b>Antibiótico administrado hospital (iv)</b>	
amoxicilina-clavulánico	162 pacientes (81,4%)
ceftriaxona	29 pacientes (14,6%)
cefotaxima	4 pacientes (2%)
cefuroxima	1 paciente (0,5%)
cefepime	1 paciente (0,5%)
ciprofloxacino	1 paciente (0,5%)
ampicilina y cefotaxima	1 paciente (0,5%)
<b>Antibiótico indicado al alta (vo)</b>	
amoxicilina-clavulánico	122 pacientes (61,3%)
cefuroxima	25 pacientes (12,6%)
trimetoprim-sulfametoxazol	19 pacientes (9,5%)
furantoína	7 pacientes (3,5%)
cefibuteno	3 pacientes (1,5%)
ciprofloxacino	3 pacientes (1,5%)
fosfomicina	2 pacientes (1%)
amoxicilina	2 pacientes (1%)
Ninguno	16 pacientes (7%)

iv: intravenoso, vo: vía oral

La mediana de la duración de la fiebre durante el ingreso fue de 2 días (P<sub>25</sub>1, P<sub>75</sub> 3).

La mediana de la duración real del ingreso fue de 7 días (P<sub>25</sub>6, P<sub>75</sub> 9).

La mediana de la duración de la estancia hospitalaria que hemos considerado adecuada de acuerdo a lo indicado en estudios de pacientes en edad pediátrica con pielonefritis aguda<sup>52,53</sup>, y de acuerdo a los criterios objetivos que establecen Casanova y colaboradores<sup>45</sup> es de 7 días (P<sub>25</sub>6, P<sub>75</sub> 7).

En el 61.3% de los pacientes tras el alta se pautó tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico vía oral. En un 12,6% cefuroxima vía oral. En un 9,5% trimetoprim-sulfametoxazol. Otros antibióticos indicados al alta con menos frecuencia fueron furantoína, amoxicilina, ciprofloxacino, cefibuteno y fosfomicina (ver tabla 15).

De esta muestra 12 pacientes desarrollaron complicaciones agudas. Dos pacientes desarrollaron pielonefritis aguda bilateral, otros 2 pielonefritis aguda multifocal, 2 pielonefritis aguda global, 2 nefronía, 3 absceso renal. Un paciente sufrió un shock séptico y precisó expansión de volumen y soporte inotrópico.

Los dos pacientes con nefronía tuvieron una evolución favorable con antibiótico intravenoso.

De los tres pacientes que desarrollaron un absceso renal, dos precisaron punción percutánea del absceso y nefrostomía evacuadora. El tercero no precisó drenaje, la evolución fue favorable con tratamiento antibiótico intravenoso, pero cabe señalar que este paciente tras 20 días de tratamiento con ceftriaxona intravenosa desarrolló una colestasis como reacción adversa al medicamento. La media de estancia hospitalaria de los pacientes con absceso renal fue de 25 días.

De esta muestra 54 pacientes desarrollaron complicaciones crónicas, cicatrices renales que se demostraron en la gammagrafía renal realizada una vez transcurrido un periodo de 6 meses a 1 año del episodio de pielonefritis aguda.

Cabe señalar que sólo se practicó gammagrafía renal de control (a los 6 meses-1 año del episodio agudo de pielonefritis) en 114 pacientes de la muestra (57,3%). En esta gammagrafía posterior se demostraron cicatrices en 54 pacientes y normalidad en 60 pacientes. No podemos asumir que los 85 pacientes que no tienen gammagrafía de control posterior no desarrollaron complicaciones crónicas.

### 6.3.2 ESTADÍSTICA INFERENCIAL

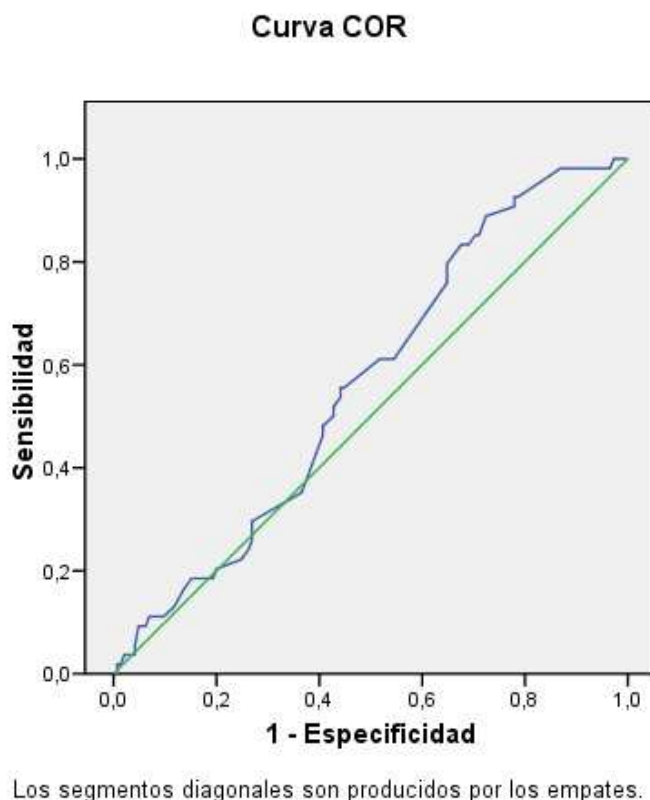
Para realizar este análisis estadístico distinguimos por un lado la posibilidad de desarrollar complicaciones agudas como: pielonefritis aguda bilateral, multifocal, global, nefronía, absceso renal y shock séptico. Y por otro lado la probabilidad de desarrollar complicaciones crónicas, es decir, cicatrices renales.

Inicialmente se practicó una regresión logística multivariable en la que la variable de resultado principal fue el desarrollo de alguna de las complicaciones agudas previamente descritas. Se analizaron como variables independientes: la edad, la duración de la fiebre en casa antes del ingreso, si habían recibido tratamiento antibiótico en domicilio, el recuento de neutrófilos y los niveles de PCR en la analítica practicada al ingreso, la duración de la fiebre durante la estancia hospitalaria, y el antibiótico administrado en el hospital. Las únicas variables que tras el análisis obtuvieron significación estadística fueron la duración de la fiebre en domicilio con una p de 0,047, y la duración de la fiebre durante su estancia hospitalaria con una p de 0,033. La PCR no obtuvo significación estadística.

Posteriormente se practicó una regresión logística multivariable en la que la variable de resultado principal fue el desarrollo de cicatrices renales (complicación crónica). Para practicar este análisis estadístico sólo se incluyeron los pacientes que tenían una gammagrafía renal de control practicada a los 6 meses-1 año del episodio agudo, en la que se reflejaba o no el desarrollo de cicatrices renales. Se analizaron como variables independientes: la edad, la duración de la fiebre en casa antes del ingreso, si habían recibido tratamiento antibiótico en domicilio, el recuento de neutrófilos y los niveles de PCR en la analítica practicada al ingreso, la duración de la fiebre en días durante la estancia hospitalaria, y el antibiótico administrado en el hospital. La única variable que tras este análisis multivariable obtuvo significación estadística fue la duración de la fiebre durante la estancia hospitalaria con una p de 0,017. La PCR no obtuvo significación estadística.

Se estudió la calibración del modelo (test de Hosmer and Lemeshow: chi-cuadrado 2,337,  $p=0,506$ ) y su capacidad de clasificación ( $-2 \log$  de la verosimilitud 151,420, R cuadrado de Cox y Snell 0,054, R cuadrado de Nagelkerke 0,072).

A continuación se elaboró la curva de características operativas para el receptor (curva ROC) (figura 11), del modelo de regresión logística multivariable para las complicaciones crónicas (tabla 16). Esta curva ROC tuvo un área bajo la curva (AUC) de 0,564 (IC 95% 0,480-0,648).



**Figura 11.** Curva de características operativas para el receptor (curva ROC) de la muestra de pacientes con pielonefritis aguda, complicaciones crónicas.

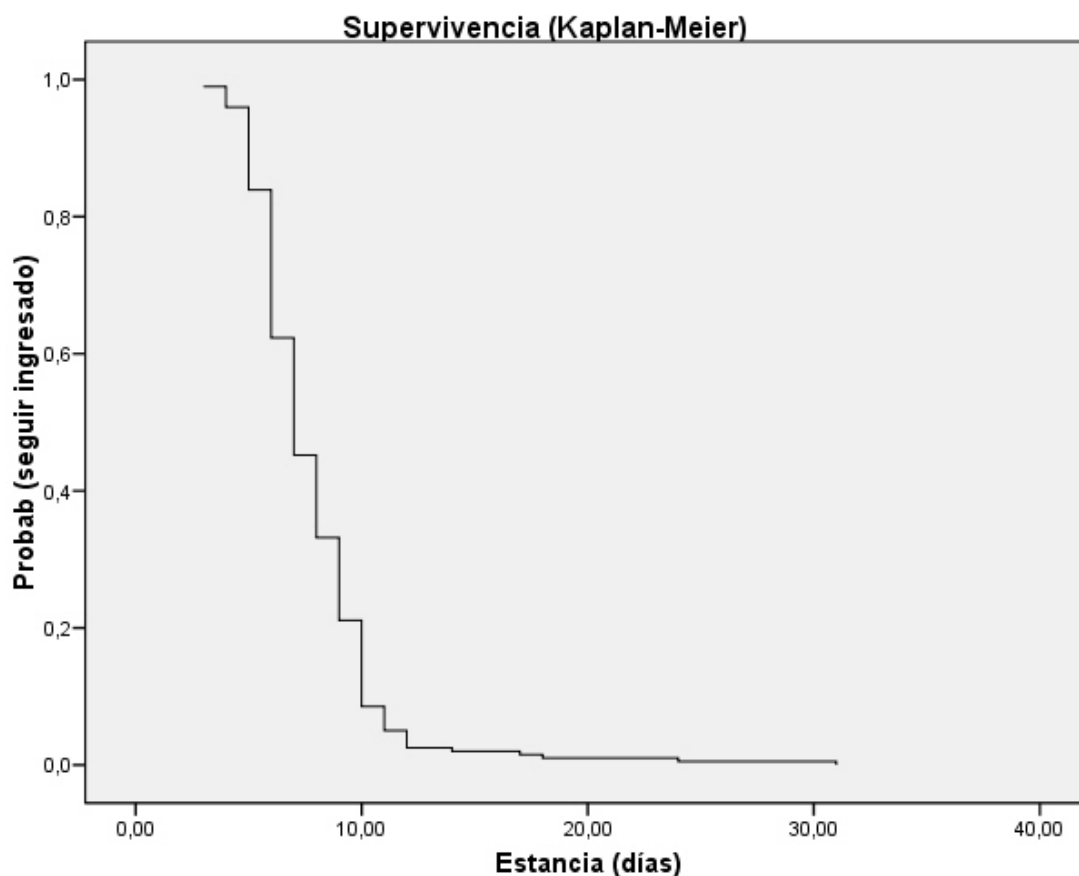
**Tabla 16.** Modelo de regresión logística multivariable de la muestra de pacientes con pielonefritis aguda, complicaciones crónicas.

**Área bajo la curva**

Variables resultado de contraste: Probabilidad pronosticada

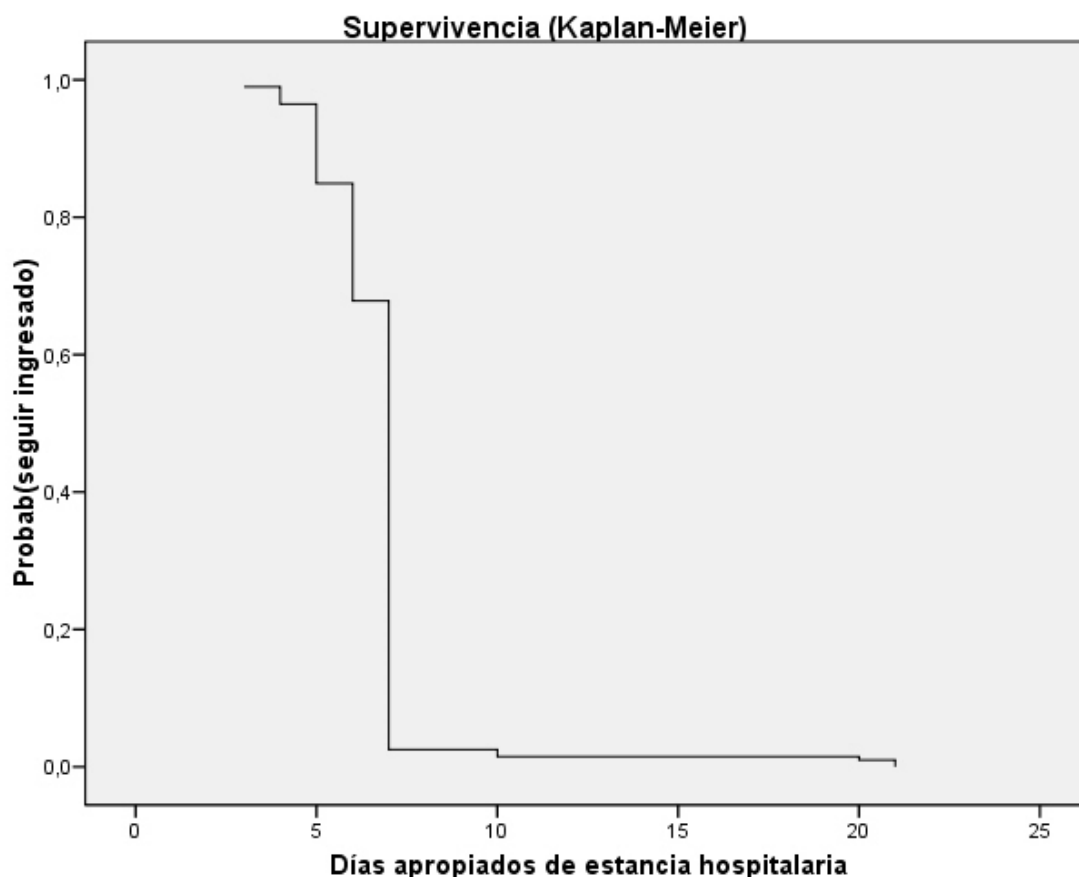
Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite superior	Límite inferior
,564	,043	,167	,480	,648

Finalmente se practicó el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier con los días de estancia hospitalaria reales (contabilizados desde la fecha de ingreso hasta la fecha de alta) (figura 12), y con los días de estancia hospitalaria que habrían sido adecuados de acuerdo a lo indicado en estudios de pacientes en edad pediátrica con pielonefritis aguda<sup>52,53</sup> y de acuerdo a los criterios objetivos que establecen Casanova y colaboradores<sup>45</sup> (figura 13).



**Figura 12.** Análisis actuarial (Kaplan-Meier) para la estancia hospitalaria real de pacientes con pielonefritis aguda.

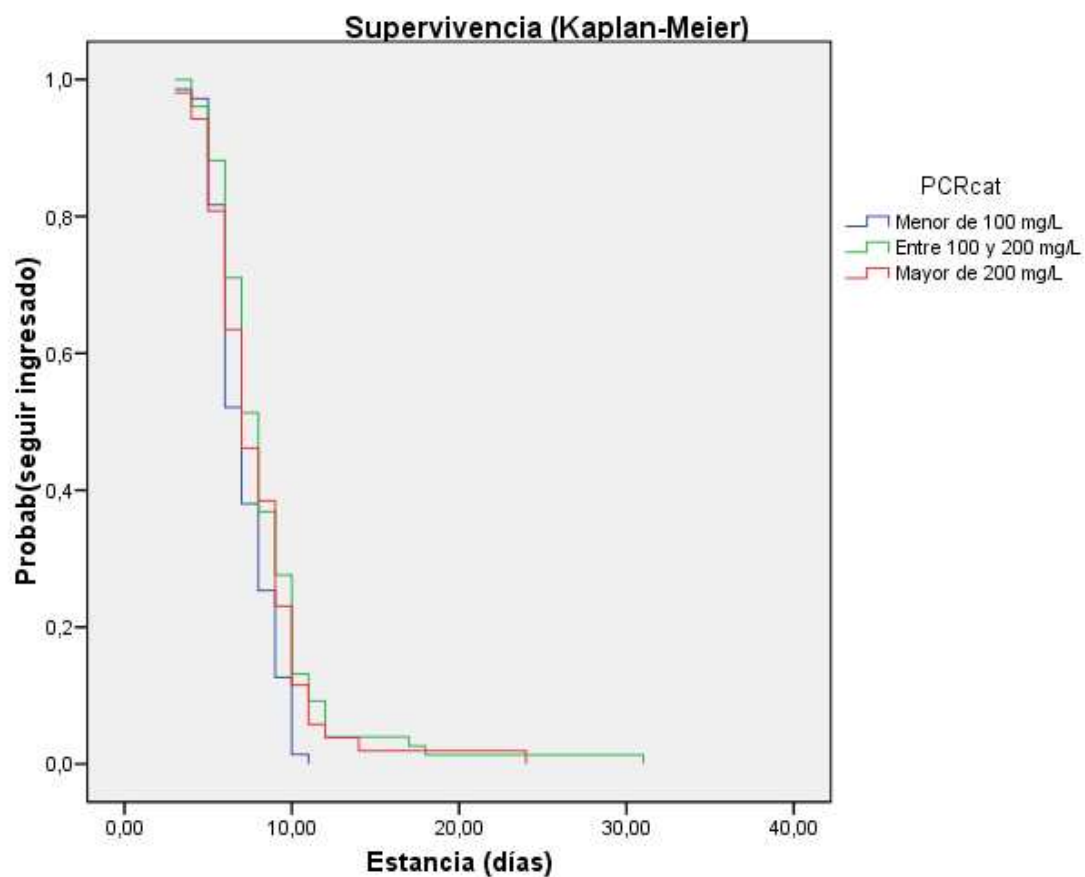




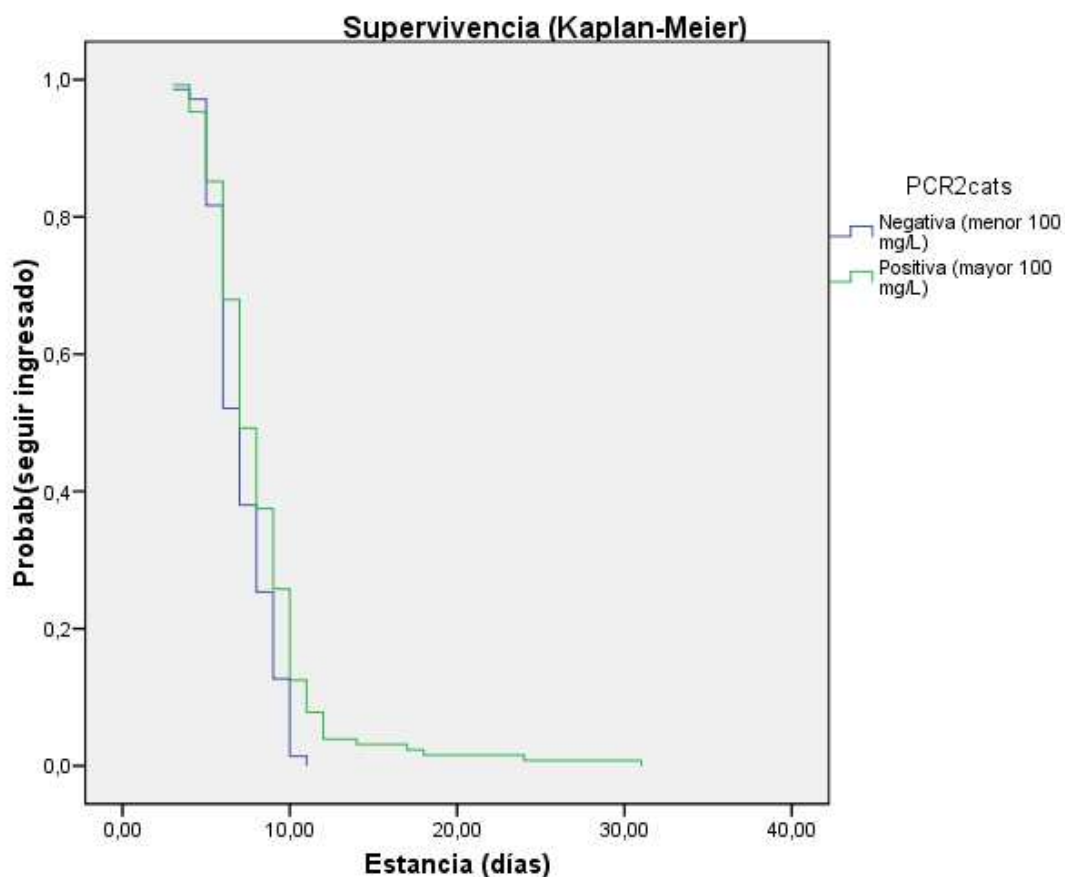
**Figura 13.** Análisis actuarial (Kaplan-Meier) para la estancia hospitalaria considerada apropiada, de acuerdo a criterios objetivos, de pacientes con pielonefritis aguda.

Con el análisis de supervivencia podemos observar que la probabilidad de seguir ingresado de acuerdo a los días de estancia reales, es mayor que la probabilidad de seguir ingresado de acuerdo a los días de estancia considerados apropiados.

Al introducir en el análisis actuarial la variable PCR al ingreso en la estancia hospitalaria real, vemos que el valor de la PCR en la analítica practicada al ingreso modifica la probabilidad de continuar ingresado. En la figura 14 se distinguen tres intervalos: PCR menor de 100 mg/l, entre 100 y 200 mg/l o mayor de 200 mg/l. Se ve aún más clara la diferencia en la figura 15, en la que se diferencian sólo dos intervalos: PCR menor de 100 mg/l y PCR mayor de 100 mg/l. Vemos que aquellos pacientes con niveles de PCR superiores a 100 mg/l en la analítica practicada al ingreso tienen una mayor probabilidad de continuar ingresados, de acuerdo a los días de estancia hospitalaria real.

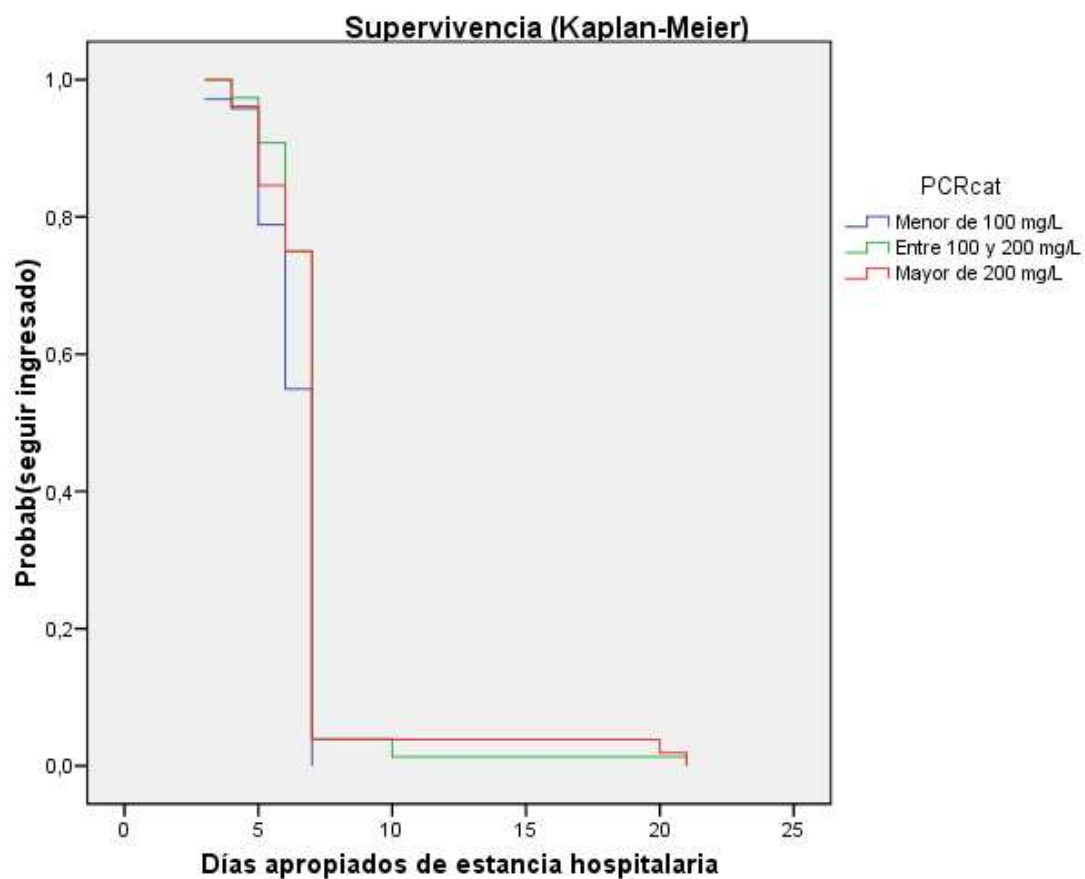


**Figura 14.** Análisis actuarial (Kaplan-Meier) para la estancia hospitalaria real de pacientes con pielonefritis aguda. Se introduce como factor los niveles de PCR al ingreso, PCR en tres intervalos.



**Figura 15.** Análisis actuarial (Kaplan-Meier) para la estancia hospitalaria real de pacientes con pielonefritis aguda. Se introduce como factor los niveles de PCR al ingreso, PCR en dos intervalos.

Al introducir como factor la PCR al ingreso en la estancia hospitalaria considerada adecuada de acuerdo a criterios objetivos<sup>45,52,53</sup> (figura 16) vemos que el valor de la PCR en la analítica practicada al ingreso no modifica la probabilidad de seguir ingresado.



**Figura 16.** Análisis actuarial (Kaplan-Meier) para la estancia hospitalaria considerada adecuada, de acuerdo a criterios objetivos, de pacientes pielonefritis aguda, se introduce como factor los niveles de PCR al ingreso.



# **[07]** **DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS**



## 7. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS:

En nuestro estudio, tras el análisis estadístico, observamos que la concentración plasmática elevada de proteína C reactiva, en la analítica practicada al ingreso, no se asocia con mayor probabilidad de desarrollar complicaciones en pacientes, con edad pediátrica, sin patología previa, y que ingresan por neumonía adquirida en la comunidad, meningitis bacteriana o pielonefritis aguda.

Entendemos por desarrollo de complicaciones: para los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad el desarrollo de derrame pleural paraneumónico. Para los pacientes con meningitis bacteriana la presentación de derrame/empiema subdural, convulsiones, infarto cerebral, hipoacusia, parálisis de pares craneales, ceguera o hidrocefalia. Para los pacientes con pielonefritis aguda el desarrollo de pielonefritis aguda bilateral, multifocal, global, nefronía, absceso renal, shock séptico, y cicatrices renales.

Nuestros resultados son concordantes con los estudios de Carrol<sup>16</sup>, Casado-Flores<sup>17,19</sup>, Krüger<sup>29</sup> y Castelli<sup>30</sup>. Estos autores observaron que la PCR tiene un escaso valor como marcador de gravedad.

Aunque son varios los estudios publicados hasta el momento en los que se observa que los niveles elevados de PCR no condicionan un peor pronóstico, con nuestro estudio podemos observar que una concentración plasmática elevada de PCR en la analítica practicada al ingreso condiciona a los profesionales sanitarios de cara al manejo de los pacientes ingresados.

Con el análisis actuarial de nuestro trabajo podemos observar que aquéllos pacientes con neumonía adquirida en la comunidad y pielonefritis aguda que presentan niveles más elevados de PCR en la analítica practicada al ingreso permanecen ingresados más días que aquéllos con niveles de PCR más bajos. Cuando se realiza este análisis considerando no la estancia hospitalaria real, sino la considerada apropiada de acuerdo a criterios objetivos<sup>45,46-49, 52,53</sup> vemos que los niveles de PCR al ingreso no condicionan una estancia hospitalaria apropiada más prolongada.

Creemos que los valores de proteína C reactiva no deberían condicionar la actitud de los pediatras de cara al manejo de estos pacientes ya que como se demuestra en nuestro estudio y en estudios previos<sup>16-19,25-33</sup> la PCR tiene un escaso valor como marcador de gravedad.

Por otra parte con el análisis actuarial de nuestro trabajo podemos ver que, tanto para los niños que ingresan por neumonía adquirida en la comunidad, como para los que ingresan por meningitis bacteriana o pielonefritis aguda, la tendencia de los pediatras en la práctica real es a mantener a los pacientes ingresados más tiempo de lo que se considera adecuado de acuerdo a criterios objetivos<sup>45,50-53</sup>. En este sentido, nosotros estamos de acuerdo con otros autores<sup>45,56</sup> en que parte de los recursos hospitalarios son utilizados de forma inadecuada.

El uso inadecuado de la hospitalización implica un despilfarro de recursos, con los correspondientes problemas de equidad. Pero además como señalan algunos autores<sup>57</sup>, el paciente pediátrico es especialmente vulnerable a los efectos no deseados de la hospitalización, como las infecciones nosocomiales, procedimientos dolorosos, accidentes yatrogénicos y trastornos psicológicos por la separación del medio familiar.



Aunque el objetivo principal de nuestro estudio es conocer la utilidad de la proteína C reactiva como marcador pronóstico, un objetivo secundario de nuestro trabajo es determinar otras variables pronósticas indicativas de una mayor gravedad en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, meningitis bacteriana y pielonefritis aguda.

Con los resultados de nuestro trabajo vemos que en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad y pielonefritis aguda, la duración de la fiebre durante el ingreso se relaciona con una mayor probabilidad de desarrollar complicaciones. Y en los pacientes con pielonefritis aguda la duración de la fiebre antes del ingreso hospitalario se relaciona con una mayor probabilidad de desarrollar complicaciones agudas.

Para los pacientes con meningitis el factor que se relaciona con mayor probabilidad de padecer complicaciones es la etiología microbiana. Vemos que los pacientes con meningitis neumocócica tienen una mayor probabilidad de desarrollar complicaciones, esto es concordante con los estudios de otros autores<sup>40</sup>. Además varios pacientes presentan más de una complicación. Cabe señalar que como se observa en la tabla 9 en los últimos años parece observarse una mayor incidencia de meningitis neumocócicas, comparado con años previos.

El comité de enfermedades infecciosas de la Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda la administración de dexametasona en niños mayores de 6 semanas con meningitis neumocócica tras sopesar los posibles riesgos y beneficios<sup>58</sup>. Se ha demostrado que la administración de dexametasona a dosis de 0,6 mg/Kg/día cada 6 horas, disminuye significativamente la mortalidad en adultos y la incidencia de secuelas, sobretodo de sordera grave, en la meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b, y en la meningitis neumocócica en niños si se administra 30 minutos antes del tratamiento antibiótico o a la vez que la primera dosis de antibióticos. Parece que su administración pasada 1 hora de inicio del tratamiento antibiótico no tiene beneficio<sup>51</sup>.

No obstante, en nuestro trabajo tras el análisis estadístico nosotros no apreciamos que la administración de corticoides a los pacientes con meningitis bacteriana, en las primeras 24 horas, influyere el pronóstico evolutivo de la enfermedad. Aunque cabe señalar que de nuestra muestra de pacientes con meningitis bacteriana se administraron corticoides a 26 pacientes, en 8 de ellos se aisló *Streptococcus pneumoniae* en líquido cefalorraquídeo, y en ninguno *Haemophilus influenzae* tipo b.

Nuestro estudio tiene una serie de limitaciones: es un estudio de cohortes retrospectivo, estudiamos una muestra de pacientes hospitalarios, y medimos los niveles de PCR en un solo momento, en el momento del ingreso en el hospital.

No obstante creemos que nuestro estudio, aún con sus limitaciones, es importante, dado que hay pocos estudios que valoran la utilidad de la PCR como marcador pronóstico en pacientes infectados, y en concreto sólo 4 realizados con pacientes en edad pediátrica, la mayoría de estos estudios se han realizado en adultos.

No se ha publicado hasta el momento ningún ensayo clínico que estudie el valor pronóstico de la concentración plasmática de PCR en pacientes infectados. Todos los estudios realizados con humanos, publicados hasta el momento, son estudios analíticos observacionales, principalmente estudios de cohortes y alguno de casos y controles. Cabe recordar que los estudios de cohortes son buenos estudios para comprobar hipótesis de causalidad cuando por razones éticas no es posible realizar un estudio experimental.

Por otra parte, aunque una de las limitaciones de nuestro trabajo es que estudiamos a una muestra de pacientes que ingresan en el hospital y que por lo tanto pueden reunir determinados criterios de gravedad, cabe señalar que la mayoría de estudios previos se han realizado con muestras de pacientes hospitalarios y críticos (ingresados en unidades de cuidados intensivos). Tras nuestra búsqueda bibliográfica sólo hemos hallado 5 estudios realizados con población no crítica (pacientes no ingresados en unidades de cuidados intensivos) <sup>16,20,22,23,29</sup>, y sólo uno de ellos se ha realizado con pacientes en edad pediátrica<sup>16</sup>.

Dada la escasez de estudios realizados en población pediátrica creemos que son necesarios más estudios que investiguen en profundidad el valor de la proteína C reactiva como marcador de gravedad en patología infecciosa infantil.



# [08] CONCLUSIONES



## 8. CONCLUSIONES:

Con los resultados de nuestro estudio podemos extraer las siguientes conclusiones:

1. La concentración plasmática elevada de proteína C reactiva, en la analítica practicada al ingreso, no se asocia con mayor probabilidad de desarrollar complicaciones en pacientes, con edad pediátrica, sin patología previa, que ingresan por neumonía adquirida en la comunidad, meningitis bacteriana o pielonefritis aguda.

2. Los niveles de proteína C reactiva condicionan la actitud de los profesionales sanitarios. Los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad y pielonefritis aguda que presentan niveles más elevados de proteína C reactiva en la analítica practicada al ingreso permanecen ingresados más días que aquellos con niveles de proteína C reactiva más bajos. Los niveles de proteína C reactiva no influyen tanto el manejo de los pacientes con meningitis bacteriana.

3. En los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad y pielonefritis aguda, la duración de la fiebre durante el ingreso se relaciona con una mayor probabilidad de desarrollar complicaciones. Este factor no parece influir en un mayor desarrollo de complicaciones para los pacientes con meningitis bacteriana.

4. En los pacientes con meningitis bacteriana el factor que se relaciona con mayor probabilidad de padecer complicaciones es la etiología microbiana. Los pacientes con meningitis neumocócica tienen peor evolución.

5. En los pacientes con pielonefritis aguda la duración de la fiebre antes del ingreso hospitalario se relaciona con una mayor probabilidad de desarrollar complicaciones agudas.

6. La tendencia de los profesionales sanitarios es a mantener a los pacientes ingresados más tiempo de lo que se recomienda de acuerdo a criterios objetivos de utilización apropiada de la hospitalización pediátrica.



# [09] BIBLIOGRAFÍA





## 9. BIBLIOGRAFÍA:

1. Tillet WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med.* 1930; 52:561-71.
2. Torrabadella de Reynoso P, Pérez-Moltó H. La proteína C reactiva en los tiempos de la medicina molecular. *Med Clin (Barc).* 2005; 125: 775 – 7.
3. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999; 340: 448-54.
4. Pova P. C reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med.* 2002;28:235-43.
5. Galimany Solé R. The significance of C-reactive protein evaluation. *Med Clin (Barc).* 1995;104(12): 453-5.
6. Clyne B, Olshaker JS. The C - reactive protein. *J Emerg Med.* 1999; 17:1019-25.
7. Müller B, Schuetz P, Trampuz A. Circulating biomarkers as surrogates for bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30 (Suppl 1):S16-23.
8. Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13(5):578-85.
9. Lacour AG, Zamora SA, Gervaix A, Bedside Procalcitonin and C-Reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics.* 2003;112: 1054-60.
10. Lacour AG, Zamora SA, Gervaix A. A score identifying serious bacterial infections in children with fever without source. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:654-8.
11. Pulliam PN, Attia MW, Cronan KM. C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics.* 2001;108:1275-9.
12. Isaacman DJ, Burke BL. Utility of the serum C-reactive protein for detection of occult bacterial infection in children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002; 156:905-9.
13. Fernández-López A, Luaces Cubells C, García García JJ, Fernández Pou J. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22:895-903.
14. Purez AJ, Feldman C, Savage N, Becker PJ, Smith C. Patterns of cytokine expression in community-acquired pneumonia. *Chest.* 1995; 107:1342-9.
15. Macfarlane J, Holmes W, Gard P, Macfarlane R, Rose D, Weston V, et al. Prospective study of incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax.* 2001;56:109-14.

16. Carrol ED, Mankhambo LA, Jeffers G, Parker D, Guiver M. The diagnostic and prognostic accuracy of five markers of serious bacterial infection in Malawian children with signs of severe infection. *PLoS ONE*. 2009;4(8):6621.
17. Casado-Flores J, Blanco-Quirós A, Nieto M, Asensio J, Fernández C. Prognostic utility of the semi-quantitative procalcitonin test, neutrophil count and C-reactive protein in meningococcal infection in children. *Eur J Pediatr*. 2006; 165:26-9
18. Blanco Quirós A, Casado Flores J, Nieto Moro M, Garrote Adrados JA, Arranz Sanz E. Sepsis meningocócica en pediatría. Parámetros asociados a mala evolución. *An Pediatr (Barc)*. 2004;61(4):305-13.
19. Casado-Flores J, Blanco-Quirós A, Asensio J, Arranz E, Garrote JA, Nieto M. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: A comparison with C-reactive protein and neutrophil count. *Pediatr Crit Care Med*. 2003;4(2):190-5
20. Mirete C, Gutiérrez F, Masiá M, Ramos JM, Hernández I, Soldán B. Reactantes de fase aguda en la neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:245-7.
21. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Melot C, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest*. 2003; 123:2043-9.
22. Memis D, Gursoy O, Tasdogan M, Süt N, Kurt I, Türe M, et al. High C-reactive protein and low cholesterol levels are prognostic markers of survival in severe sepsis. *J Clin Anesth*. 2007;19(3):186-91.
23. Cox ML, Rudd AG, Gallimore R, Hudkinson HM, Pepys MB. Real time measurement of C-reactive protein in the management of infection in the elderly. *Age Ageing*. 1986; 15:257-66.
24. Oberhuffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartong T, Reichart K. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med*. 1999;37:363-8.
25. Seller-Pérez G, Herrera-Gutiérrez ME, Lebrón-Gallardo M, Toro-Peinado I, Martín-Hita L, Porrás-Ballesteros JA. Valor de la determinación de la proteína C reactiva como marcador pronóstico y de infección en pacientes críticos. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125(20):761-5.
26. Heper Y, Akalin EH, Mistik R, Akgöz S, Töre O, Göral G, et al. Evaluation of serum C-reactive protein, procalcitonin, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-10 levels as diagnostic and prognostic parameters in patients with community-acquired sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006; 25(8):481-91.
27. Claeys R, Vinken S, Spapen H, Elst K, Decochez K, Huyghens L, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med*. 2002; 30: 757-62.
28. Presterl E, Staundinger T, Pettermann M, Lassnigg A, Burgmann H, Winkler S, et al. Cytokine profile and correlation to the APACHE III and MPM II scores in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 825-32.

29. Krüger S, Ewig S, Marre R, Papassotiriou J, Richter K. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J*. 2008;31:349-55.
30. Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuani A, Sgarbi L, Paladini R. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anesthesiol*. 2006;72:69-80.
31. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations in different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care*. 1999;3:45-50.
32. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patient with septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32:1166-9.
33. Pettilä V, Pentti J, Pettilä M, Takkunen O, Jousela I. Predictive value of antithrombin III and serum C-reactive protein concentration in critically ill patients with suspected sepsis. *Crit Care Med*. 2002; 30: 271-5.
34. Szalai AJ, Briles DE, Volanskis JE. Human C-reactive protein against fatal *Streptococcus pneumoniae* infection in transgenic mice. *J Immunol*. 1995;155:2557-63.
35. Szalai AJ, Van Cott JL, MC Ghee JR, Volanaskis JE, Benjamin WH Jr. Human C-reactive protein is protective against fatal *Salmonella enterica* serovar typhimurium infection in transgenic mice. *Infect Immun*. 2000;68:5652-6.
36. Ahmed N, Thorley R, Xia D. Transgenic mice expressing rabbit C-reactive protein exhibit diminished chemotactic factor-induced alveolitis. *Am J Respir Care Med*. 1996; 153:1141.
37. Xia D, Samols D. Transgenic mice expressing rabbit C-reactive protein are resistant to endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:2575.
38. Schultz KD, Fan LL, Pinsky J, Ochoa L, Smith EO, Kaplan SL, et al. The changing face of pleural empyemas in children: epidemiology and management. *Pediatrics*. 2004;113:1735-40.
39. Hamm H, Light RW. Parapneumonic effusion and empyema. *Eur Respir J*. 1997;10:1150-6.
40. Davenport MC, Del Valle MP, Gallegos P, Kannemann AL, Bokser VS. Meningitis bacteriana: factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones agudas. *Arch Argent Pediatr*. 2007;105(5):405-10.
41. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12:389
42. Shaikh N, Hoberman A, Edwards MS, Mattoo TK, Torchia MM. Acute management, imaging, and prognosis of urinary tract infections in children. Revisión Enero de 2010. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
43. Granados A, Espino M, Gancedo A, Albillos JC, Álvarez-Cortinas JF, Molina C. Nefronía focal aguda bacteriana: diagnóstico, tratamiento y evolución. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:84-6.

- 
44. Brian Willard T. Renal corticomedullary abscess. University of Missouri Health Care. Revisión de Julio 2004. Disponible en <http://www.emedicine.medscape.com>
45. Casanova C, Gascón P, Calvo F, Tomás M, Paricio JM et al. Utilización inapropiada de la hospitalización pediátrica. *An Esp Pediatr.* 1999;51:241-50.
46. Kabra SK, Lodha R, Pandey RM. Antibiotics for community acquired pneumonia in children. *Cochrane Database of Systematic reviews.* 2006.
47. Toward optimized practice. Alberta clinical practice, Guideline for the diagnosis and management of community acquired pneumonia: *Pediatrics.*2008.
48. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence based care guideline for community acquired pneumonia in children 60 days through 17 days of age. Cincinnati (OH): Cincinnati Children's Hospital Medical Center;2006. Disponible en: <http://www.cincinnatichildrens.org/health/info>.
49. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics.* 2004; 113(4):701-7.
50. Baquero-Artiago F, Hernández-Sampelayo T, Navarro ML. Meningitis bacteriana. *An Pediatr Contin.* 2007;5:22-9.
51. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1267-84.
52. Málaga guerrero S. Evidencias científicas en la infección urinaria. *An Pediatr (Barc).* 2007;67:431-4.
53. Espinosa Román L. Infección urinaria. En: *Nefrología pediátrica.* 2ª ed. Madrid: grupo Aula Médica; 2006. p 507-520.
54. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. Disponible en: <http://www.icmje.org/>
55. Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas. Traducción al español de la ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, patrocinada por los estudios de formación continuada a distancia en metodología de la investigación. Disponible en: <http://www.metodo.uab>.
56. Peiró S, Portella E. Identificación del uso inapropiado de la hospitalización: la búsqueda de la eficiencia. *Med Clin (Barc).*1994;103:65-71.
57. Casanova C, Fraga P, Manzano A. El cuidado de los niños en los hospitales de la comunidad valenciana. *Rev Esp Pediatr.* 1998;54:328-35.

- 
58. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. En: Red Book 2009. Report of the Committee on Infectious Diseases, 28<sup>th</sup> ed, Pickering, LK (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village; 2009. p.524.
59. Luzzani A, Polati E, Durizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merhini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med.* 2003;31:1737-41.
60. Wyllie DH, Bowler IC, Peto TE. Bacteraemia prediction in emergency medical admissions: role of C reactive protein. *J Clin Pathol.* 2005; 58:352-6.
61. Müller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2000;28: 977-83.
62. Friedland JS, Porter JC, Daryanani S. Plasma proinflammatory cytokine concentrations, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) III scores and survival in patients in an intensive care unit. *Crit Care Med.* 1996; 24:1775-81.
63. Pova PE, Almeida P, Moreira A, Fernandes R, Mealha A, Aragao A, Sabino H. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med.* 1998; 24:1052-6.
64. Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics.* 1998; 102:41.
65. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L: Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care.* 2004; 8:234-42.
66. Lee CC, Chen SY, Tsai CL, Wu SC, Chiang WC, Wang JL, Sun HY, Chen SC, Chen WJ, Hsueh PR. Prognostic value of mortality in emergency department sepsis score, procalcitonin, and C-reactive protein in patients with sepsis at the emergency department. *Shock.* 2008; 29(3):322-7.