



Universidad  
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES  
DE POSGRADO Y DOCTORADO

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2018/19

DOCTORANDO: **OTHEO DE TEJADA BARÁSOAIN, ENRIQUE LUIS**  
D.N.I./PASAPORTE: \*\*\*\*7752A

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D420-CIENCIAS DE LA SALUD**  
DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: **BIOLÓGÍA DE SISTEMAS**  
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 10/06/19, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **SANTIAGO MORENO GUILLEN //**.

Sobre el siguiente tema: *ETIOLOGÍA DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN NIÑOS HOSPITALIZADOS*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL<sup>1</sup> de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): **Sobresaliente**

Alcalá de Henares, 10 junio de 2019

EL PRESIDENTE

Fdo.: MELCHOR ALVAREZ DE MON

EL SECRETARIO

Fdo.: JOSE TOMAS RAMOS AMADOR

EL VOCAL

Fdo.: LUIS MADERO LOPEZ

Con fecha 24 de junio de 2019 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"  
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada

FIRMA DEL ALUMNO,  
Fdo.: OTHEO DE TEJADA BARÁSOAIN, ENRIQUE LUIS

<sup>1</sup> La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:


En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 24 de junio, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por **OTHEO DE TEJADA BARÁSOAIN, ENRIQUE LUIS**, el día 10 de junio de 2019, titulada, *ETIOLOGÍA DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN NIÑOS HOSPITALIZADOS* para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

**MENCIÓN "CUM LAUDE"**

Alcalá de Henares, 24 de junio de 2019  
 EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA  
 F. Javier de la Mata de la Mata

**Copia por e-mail a:**  
 Doctorando: OTHEO DE TEJADA BARÁSOAIN, ENRIQUE LUIS  
 Secretario del Tribunal: JOSE TOMAS RAMOS AMADOR  
 Director de Tesis: SANTIAGO MORENO GUILLEN

<b>Código Seguro De Verificación:</b>	Mf0pgEFDYmNGUmQbJApcyA==	<b>Estado</b>	<b>Fecha y hora</b>	
<b>Firmado Por</b>	Francisco Javier De La Mata De La Mata - Vicerrector de Investigación Y Transferencia	Firmado	26/06/2019 09:09:42	
<b>Observaciones</b>		<b>Página</b>	8/14	
<b>Url De Verificación</b>	<a href="https://vfirma.uah.es/vfirma/code/Mf0pgEFDYmNGUmQbJApcyA==">https://vfirma.uah.es/vfirma/code/Mf0pgEFDYmNGUmQbJApcyA==</a>			



Universidad  
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO  
Servicio de Estudios Oficiales de  
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_  
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo  
presentado la misma en formato:  soporte electrónico  impreso en papel, para el depósito de la  
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: \_\_\_\_\_ se procede, con  
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_\_



Fdo. El Funcionario



**Universidad  
de Alcalá**

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud**

**Departamento de Medicina y Especialidades Médicas**

**Tesis Doctoral**

**“Etiología de la Neumonía Adquirida en la Comunidad  
en Niños Hospitalizados”**



**Autor: Enrique Luis Otheo de Tejada Barásoain**

**Director: Dr. Santiago Moreno Guillén**

**Madrid, 2019**





El Dr. Santiago Moreno Guillén, Catedrático del Departamento de Medicina y Especialidades Médicas de la Universidad de Alcalá y Jefe de Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid,

**CERTIFICA:**

Que el presente trabajo de investigación titulado **“Etiología de la neumonía adquirida en la comunidad en niños hospitalizados”** ha sido realizado bajo mi dirección por **D. Enrique Luis Otheo de Tejada Barásoain** en el Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, para optar al **Grado de Doctor por la Universidad de Alcalá**.

En mi opinión, este trabajo reúne los requisitos científicos, metodológicos y formales para ser presentado y defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Para que así conste y con los efectos oportunos, firmo el presente certificado.

Madrid, a 18 de febrero de 2019

**Prof. Dr. Santiago Moreno Guillén**

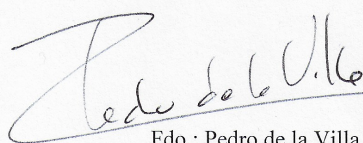




Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

**INFORMA** que la Tesis Doctoral **ETIOLOGÍA DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN NIÑOS HOSPITALIZADOS**, presentada por D. **ENRIQUE LUIS OTHEO DE TEJADA BARASOÁIN**, bajo la dirección del Dr. D. Santiago Moreno Guillén, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 21 de febrero de 2019.



Fdo.: Pedro de la Villa Polo



**Dedicado a**

**mis grandes tesoros: María, Dante y Ana**

**y a mis tesoros pequeños: María y Rupert.**



## **AGRADECIMIENTOS**

A todos los niños y adolescentes que han participado en el estudio y a sus familias.

A mi madre, Josefina (q. e. p. d.) y a mi padre, Enrique (q. e. p. d.). Él me transmitió algo muy importante en mi vida: la curiosidad intelectual y el hábito lector. Ambos, un rasgo que siempre he intentado compartir con ellos y espero haberlo logrado: la honestidad.

A los que han hecho posible este estudio: Juan Carlos Galán, PhD; Mario Rodríguez, PhD; Javier González-Sainz MD y Rafael Cantón, PhD, queridos microbiólogos del Hospital Universitario Ramón y Cajal. Sin ellos este trabajo, simplemente, no habría existido. Y también a todo el resto del personal facultativo, técnico de laboratorio y de enfermería del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

A Alfredo Tagarro, MD, PhD; colaborador de larguísimo recorrido, permanente en los años que ha durado el estudio, alma de su finalización y, además, amigo.

A Santiago Moreno, MD, PhD; director de la tesis. Gracias por todo lo que me has enseñado y por tu apoyo, confianza, ayuda y comprensión en todo momento.

A todo mi querido y respetado personal de enfermería de la Planta de Hospitalización Pediátrica del Hospital Universitario Ramón y Cajal. Siempre me habéis ayudado, siempre me habéis apoyado, habéis colaborado sin la más mínima queja en este estudio y también sé que siempre me habéis querido.

A todos los médicos de mi Servicio, Pediatría del Hospital Universitario Ramón y Cajal, residentes y plantilla. Sin su ayuda en el reclutamiento de los pacientes, este estudio no hubiera sido posible. Para algunas compañeras tengo agradecimientos especiales. Para Cristina Camarero, MD, PhD; gran maestra en la Pediatría, que desde hace tantos años me animó a realizar un trabajo de esta envergadura y que siempre supo que lo terminaría. Para Marisol Maldonado, MD; co-R y amiga, porque sin su ayuda mi vida y trabajo diarios serían más difíciles y es el complemento ideal para mi ya escasa memoria. Para Puri Ros MD, PhD; amiga que siempre me ha ayudado, siempre me ha comprendido y siempre me ha apoyado, aún desde la distancia. Para Raquel Buenache, MD, joven colaboradora y amiga que, cuando iban muy mal las cosas, me dijo un día: tú puedes con todo. Para Carmen Vázquez, MD, amiga que siempre me acompaña y que tanto me ha ayudado en este y en otros muchos trabajos. Y también para sus co-R Ana de Blas, MD, Sinzi Stanescu, MD y María Toledano, MD, amigas y excelentes profesionales, por acompañarme, colaborar conmigo, ayudarme y por creer en mí, siempre. Creo que las cuatro y yo seremos un grupo especial, aunque pase el tiempo y la distancia nos separe.

A Adita Mota, MD, por su enorme ayuda en clasificar las imágenes radiográficas de todos los pacientes del estudio.

A todos los facultativos del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Infanta Sofía, por su gran apoyo en el reclutamiento de los pacientes.

A Lola Martín, microbióloga y a todo el personal técnico de Microbiología del Hospital Universitario Infanta Sofía.

A todo el personal de enfermería de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y del Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Ramón y Cajal. Y también al personal de enfermería de las Urgencias Pediátricas y de la Planta de Hospitalización Pediátrica del Hospital Universitario Infanta Sofía.

A los amigos de siempre: Malena Azabal, MD, PhD; Rafa Moreta, MD e Iñaki González-Casnovas, PhD. ¿Qué sería de mí sin lo que me ayudáis? Gracias a vosotros conozco la amistad verdadera, de enorme valor y que no tiene precio. “No hay desierto como vivir sin amigos; la amistad multiplica los bienes y reparte los males, es el único remedio contra la adversa fortuna y un desahogo del alma” (Baltasar Gracián).



# Índice





## INTRODUCCIÓN

1. Carga e importancia de la enfermedad.	9
2. Definición. Consideraciones sobre la falta de unificación en la definición.	11
3. Situación actual.	12
3.1.- Escasos estudios etiológicos e importancia del conocimiento de la etiología.	12
3.2.- Cambios epidemiológicos inducidos por las vacunas.	13
3.3.- Estacionalidad de la etiología de la neumonía adquirida en la comunidad en la edad pediátrica.	14
3.4.- Escasa utilización de la microbiología en la práctica clínica habitual.	15
4. La microbiología en la neumonía adquirida en la comunidad en la edad pediátrica.	17
5. ¿Qué se conoce sobre la etiología de la neumonía adquirida en la comunidad en la edad pediátrica?	33
5.1.- Revisión de los estudios etiológicos.	33
5.2.- Las coinfecciones.	47
6. Predicción de la etiología con criterios epidemiológicos, clínicos, radiográficos y analíticos.	55
6.1.- La radiografía de tórax en la neumonía adquirida en la comunidad en la edad pediátrica. Escasa unificación de los datos radiográficos y escasa correlación con la etiología.	55
6.2.- Escasa correlación de los datos clínicos, demográficos y epidemiológicos (edad, estacionalidad, gravedad), analíticos (biomarcadores, hematimetría, bioquímica sanguínea) y radiográficos con una etiología definida.	58
6.3.- Revisión de las reglas de predicción publicadas.	64
7. La neumonía adquirida en la comunidad en la edad pediátrica asociada a los episodios de obstrucción inflamatoria bronquial o crisis de asma.	66
8. La neumonía adquirida en la comunidad complicada en la edad pediátrica.	68
9. Comentarios finales.	69

<b>JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</b>	73
<b>HIPÓTESIS</b>	79
<b>OBJETIVOS</b>	83
<b>MÉTODOS</b>	87
1. Diseño del estudio.	89
2. Contexto.	89
3. Participantes.	90
3.1.-Criterios de inclusión.	90
3.2.-Criterios de exclusión.	90
3.3.-Reclutamiento y consentimiento informado. Aspectos éticos.	90
3.4.-Recogida de datos.	91
4. Variables.	91
4.1.- Datos demográficos y epidemiológicos.	91
4.2.- Datos recogidos de la anamnesis.	91
4.3.- Datos recogidos de la exploración física.	92
4.4.- Datos extraídos conjuntamente de la anamnesis y la exploración física.	93
4.5.- Datos radiográficos.	93
4.6.- Datos de laboratorio.	95
4.7.- Estudio microbiológico.	95
4.8.- Variables de la evolución de los pacientes.	99
4.9.- Sesgos.	100
4.10.- Análisis estadístico.	101
5. Anexos.	102

<b>RESULTADOS</b>	115
1. Datos demográficos, epidemiológicos y clínicos de los participantes y no participantes en el estudio.	117
1.1.- Población total.	117
1.2.- Participantes vs no participantes.	117
2. Datos de las variables demográficas y epidemiológicas.	121
3. Datos de las variables clínicas.	121
3.1.- Datos de la anamnesis.	121
3.2.- Datos de la exploración física.	122
4. Datos radiográficos.	124
5. Datos analíticos.	124
5.1.- Hematimétricos.	124
5.2.- Bioquímicos.	126
6. Datos evolutivos y de gravedad.	128
7. Datos microbiológicos. Diagnósticos microbiológicos.	130
A) Diagnósticos de certeza.	131
B) Evaluación de algunas técnicas microbiológicas para el diagnóstico de certeza o de elevada probabilidad.	132
B.1.- Antigenuria de <i>S. pneumoniae</i> asociada a la elevación de biomarcadores.	132
B.2.- Detección de ácidos nucleicos de <i>M. pneumoniae</i> y <i>C. pneumoniae</i> , mediante PCR, en exudado o aspirado nasofaríngeos.	133
C) Detecciones microbiológicas totales.	136
D) Detecciones microbiológicas de certeza o de elevada probabilidad.	139
E) Relación entre la documentación microbiológica y los datos radiográficos.	142
F) Relación entre la documentación microbiológica y la presencia de derrame pleural paraneumónico.	144
8. Estacionalidad de los diversos agentes etiológicos de la neumonía adquirida en la comunidad en la edad pediátrica.	145
9. Análisis de los diversos factores de riesgo asociados a los grupos etiológicos y a la presencia de coinfección.	147

9.1.- Bacteria vs virus.	147
9.2.- Bacterias típicas vs bacterias atípicas.	150
9.3.- Virus vs bacterias atípicas.	152
9.4.- Coinfección vs infección única.	155
10. Análisis de las diferencias evolutivas y de gravedad según el grupo etiológico y la presencia o no de coinfección.	157
10.1.- Virus vs bacterias.	157
10.2.- Bacterias típicas vs bacterias atípicas.	158
10.3.- Virus vs bacterias atípicas.	159
10.4.- Coinfección vs infección única.	160
11. Modelos de predicción ( <i>Scores</i> ) del grupo etiológico de una neumonía adquirida en la comunidad en la edad pediátrica previos al conocimiento de los datos microbiológicos. Diferenciación de etiología viral vs bacteriana y dentro de la bacteriana, de bacteria típica vs bacteria atípica.	161
<b>DISCUSIÓN</b>	171
1. Consideraciones generales.	173
2. Consideraciones sobre el reclutamiento de los pacientes.	175
3. Consideraciones sobre las variables analizadas y sus diferencias en los pacientes menores de 60 meses o de esa edad o superior.	176
4. Consideraciones sobre los resultados microbiológicos.	180
5. Consideraciones sobre el análisis comparativo de las diversas variables estudiadas con la etiología de certeza o elevada probabilidad.	188
6. Consideraciones sobre los <i>scores</i> .	192
7. Limitaciones.	195
8. Generalibilidad.	196
<b>CONCLUSIONES</b>	199
<b>FINANCIACIÓN</b>	203
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	207

# Introducción



## **1. Carga e importancia de la enfermedad**

La primera descripción histórica de los síntomas de la neumonía, de la que se tenga constancia escrita, se debe a Hipócrates de Cos. En la Edad Contemporánea, Sir William Osler, conocido como “el padre de la medicina moderna”, apreció la morbilidad y la mortalidad de esta enfermedad, a la que describió, en 1918, como el “capitán de los hombres de la muerte”, pues había superado a la tuberculosis como una de las principales causas de mortalidad en su tiempo. La aparición de los antibióticos y la inmunización de la población frente a determinadas bacterias causantes de neumonía durante los siglos XX y XXI, han hecho cambiar las principales causas de muerte en los países de nuestro entorno, aunque la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es aún un problema importante de salud pública a nivel global, causa destacada de morbilidad en los países desarrollados y, tanto de morbilidad como de mortalidad, en los países en vías de desarrollo.

La mortalidad por neumonía adquirida en la comunidad en la edad pediátrica (NACP) en el mundo desarrollado es menor del 1 ‰, pero en los países en vías de desarrollo es elevada. Las infecciones respiratorias causan una de cada 5 muertes en los niños menores de 5 años en todo el mundo, más de 2 millones de muertes anuales. En las sociedades con recursos económicos escasos, la neumonía es la primera causa de mortalidad infantil [1–3]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que hay 156 millones de casos anuales de neumonía adquirida en la comunidad en niños menores de 5 años y que, aproximadamente, 20 millones son lo suficientemente graves para requerir ingreso hospitalario [4]. Probablemente, con una asistencia sanitaria adecuada, requerirían hospitalización por NACP aproximadamente la cuarta parte de los casos [5]. En Los Estados Unidos de América del Norte (EE. UU.), se ha calculado que la NAC es la quinta causa más prevalente de hospitalización en la edad pediátrica y, acumulativamente, la segunda en gasto global [6]. En Europa, la causa más frecuente de ingreso hospitalario en niños y adolescentes por infección focal que comprometa la vida es la neumonía [7]. En España, la mortalidad por NACP en el período 2012-2014 fue del 2,8‰ [8].



En los países desarrollados se estima una incidencia anual de 14,5 casos por 10.000 en niños y adolescentes menores de 16 años [9]. En un estudio reciente, multicéntrico, en los EE. UU., se informa de una incidencia anual de hospitalización por NAC en menores de 18 años de 15,7 por 10.000. La necesidad de ingreso es tanto más elevada, cuanto menor es la edad del niño: 62,2 casos por 10.000 en menores de 2 años, 23,8 por 10.000 en los niños de 2 a 4 años y continúa descendiendo según aumenta la edad [10].

La incidencia de las neumonías virales por virus respiratorio sincitial (VRS), rinovirus humano (hRV), metapneumovirus humano (hMPV), adenovirus (ADV), virus de la influenza (Flu) y virus parainfluenza (PIV), así como la neumonía por *Streptococcus pneumoniae*, es más elevada en los niños menores de 5 años y las mayores tasas corresponden a los niños menores de 2 años. La neumonía por *Mycoplasma pneumoniae* se considera, clásicamente, propia de mayores de 5 años, pero cada vez se van describiendo más casos en grupos de edad inferior [10].

A pesar de su mortalidad escasa en los países desarrollados, la NACP puede producir secuelas a largo plazo en aquellos pacientes que la sufrieron, principalmente bronquiectasias y enfermedad pulmonar restrictiva. Se calcula que pueden tener este tipo de secuelas el 5% de los pacientes tratados ambulatoriamente y el 13% de los que precisaron ingreso hospitalario [11].

La NAC puede afectar a cualquier niño o adolescente previamente sano, pero existe mayor riesgo, tanto de incidencia como de gravedad, en pacientes con determinadas enfermedades predisponentes:

- Cardiopatía congénita.
- Displasia bronco-pulmonar.
- Fibrosis quística.
- Asma.
- Drepanocitosis.

- Enfermedades neurológicas y neuromusculares.
- Algunas enfermedades gastrointestinales (reflujo gastro-esofágico, fístula tráqueo-esofágica).
- Inmunodeficiencias congénitas y adquiridas.

## **2. Definición. Consideraciones sobre la falta de unificación en la definición**

No existe una definición unificada de lo que se considera NACP. Tampoco existen datos validados de una interpretación adecuada de la radiografía de tórax para el diagnóstico. Estrictamente hablando, neumonía o neumonitis se refieren a cualquier proceso inflamatorio que afecta al pulmón, lo que incluye la pleura visceral, el tejido conectivo, las vías aéreas, los alvéolos y las estructuras vasculares. La definición clínica más aceptada de neumonía es: “una enfermedad típicamente asociada con fiebre, síntomas respiratorios y evidencia de afectación parenquimatosa pulmonar, ya sea por exploración física o radiográficamente”. Con esta definición se acota el terreno del término, frecuentemente usado, tanto en la clínica como en la literatura, de infección de las vías respiratorias bajas (IVRB) que incluye, además de la neumonía, la bronquitis y la bronquiolitis, o bien, a cualquier combinación de las tres. En la bronquitis y la bronquiolitis no existe evidencia de afectación parenquimatosa pulmonar. La NAC es aquella neumonía causada por microorganismos adquiridos en la comunidad. De ella se excluyen todos aquellos procesos asociados a la asistencia sanitaria y, también, la neumonía neonatal, pues, entre las causas de esta, se incluyen microorganismos habitualmente asociados al cuidado sanitario (*Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* y otros bacilos Gram negativos y *Listeria monocytogenes*), además de los propios de la comunidad si el neonato ya ha salido de la maternidad [12]. La radiografía de tórax no es imprescindible para el diagnóstico de NACP. Los diversos estudios no incluyen en sus criterios definiciones unificadas. Por este motivo es difícil establecer comparaciones entre ellos. En general, los grupos investigadores en NACP abogan por unificar la definición, lo que facilitaría el estudio de este proceso globalmente [13].

### **3. Situación actual**

#### **3.1. Escasos estudios etiológicos e importancia del conocimiento de la etiología**

A pesar de la enorme incidencia de neumonía en niños y adolescentes en todo el mundo, los estudios etiológicos son escasos. En general, los trabajos de investigación de los microorganismos productores de la NACP son parciales y centrados solo en determinados agentes etiológicos. Los estudios más completos adolecen con frecuencia de no aplicar todas las técnicas microbiológicas disponibles a todos los pacientes. La edad pediátrica es una época de la vida en la que tienden a restringirse las exploraciones complementarias, para evitar dolor y molestias a los pacientes. Las familias, con frecuencia, no aceptan la inclusión de sus hijos en estudios etiológicos o los abandonan una vez iniciados.

La identificación de los patógenos que causan la NACP es importante, tanto a nivel particular ante un niño o adolescente enfermo, para conseguir un tratamiento óptimo, como para la comunidad. Las guías clínicas para la gestión del proceso de un paciente con NACP conceden escasa importancia al diagnóstico etiológico, pero coinciden en la necesidad de realizar un esfuerzo razonable en los estudios microbiológicos en los pacientes más graves, aquellos que precisan ingreso hospitalario o los que presentan neumonías complicadas [14].

Los aspectos más relevantes de la importancia que para la comunidad tiene el conocimiento de la etiología de estos procesos son:

- La monitorización de los cambios temporales en la incidencia de los diversos microorganismos productores y de sus patrones de resistencia a los antimicrobianos.
- La valoración del impacto de los programas de inmunización y de las nuevas vacunas.
- La utilización de una antibioterapia empírica adecuada.
- La disminución del uso de antibioterapias inapropiadas.
- Mejorar la política de antimicrobianos.

Los factores que determinan la importancia de un diagnóstico microbiológico cierto para un individuo particular afecto de NAC son:

- Evitar fracasos terapéuticos.
- Estrechar el espectro antimicrobiano del fármaco utilizado.
- Evitar antibioterapias innecesarias.
- El establecimiento de un pronóstico en los casos que cursen con empiema, bronquiectasias o efectos a largo plazo en la función pulmonar [11].
- Valorar la utilización de terapia antiviral en los casos de NAC por virus de la influenza.

### **3.2.- Cambios epidemiológicos inducidos por las vacunas**

La neumonía por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) ha desaparecido virtualmente en aquellos países, como España, en los que se inmuniza rutinariamente a los niños con la vacuna conjugada desde el año 1993 [15].

La inmunización con la vacuna neumocócica conjugada (VNC), aunque con un impacto significativo, no ha tenido el efecto dramático de la inmunización sistemática frente al Hib. Entre los años 2000 y 2010 se vacunó, con diferentes grados de cobertura en los diversos países o regiones, con la VNC frente a 7 serotipos: los 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F (VNC7). Los resultados iniciales fueron muy controvertidos, pues no se produjo una disminución clara de la incidencia de la neumonía neumocócica, ni de la de sus formas complicadas. Incluso, transitoriamente, se objetivó un aumento de las neumonías por *S. pneumoniae* asociadas a derrame pleural paraneumónico (DPP). Esto fue debido al ascenso de determinados serotipos, particularmente el 1, el 3 y el 19A. Esto llevó a considerar que el uso generalizado de la VNC7 había producido un reemplazo de serotipos. Algunos de estos serotipos que emergieron tienen un mayor tropismo pleural y pulmonar. También se consideró la posibilidad de que la aparición o reaparición de estos serotipos solo representara una tendencia temporal, que ya se estaba iniciando en la época anterior a la vacuna. Las variaciones pasajeras en el tiempo de la incidencia de los serotipos de *S. pneumoniae* es una característica histórica de este microorganismo. A pesar de ello, la carga global de la neumonía

neumocócica parece haber disminuido con el uso de la VNC7 [16-18]. Desde 2010 se usa la VNC frente a 13 serotipos (VNC13), que añade a los serotipos de la VNC7 los 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A. Las coberturas en la población son variables según las áreas geográficas, pero sus resultados globales, tras 8 años de utilización, muestran una clara disminución en la incidencia de neumonía neumocócica complicada allí donde se ha utilizado [16-19].

Desde la introducción de la VNC7 en el Reino Unido, la tasa de ingreso hospitalario por NACP se redujo en un 19% en menores de 5 años y en un 33% en menores de 2 años [20].

La VNC también parece proteger contra la neumonía viral o, al menos, frente a su repercusión en las tasas de hospitalización y, por tanto, de su gravedad. En un estudio aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, una inmunización completa con una VNC frente a 9 serotipos se asoció con un 31% de reducción de la neumonía asociada con 7 virus respiratorios (Flu A y B, PIV 1, 2 y 3, VRS y ADV) en niños hospitalizados. Esto sugiere que las neumonías por estos virus en niños inducen gravedad suficiente para requerir hospitalización cuando concurren con etiología neumocócica [21].

### **3.3.- Estacionalidad de la etiología de la neumonía adquirida en la comunidad en la edad pediátrica**

Tanto las bacterias como los virus pueden causar neumonía en cualquier época del año, pero en el hemisferio norte, en las áreas templadas y frías, ambos tipos de agentes microbianos son más prevalentes en los meses fríos, presumiblemente a causa de que la transmisión por gotas está más favorecida en los interiores, y en esos meses, hay mayor tendencia a la estancia en estos y al hacinamiento. Por motivos no conocidos, diferentes virus causan picos de infección en distintos momentos a lo largo de la estación de los virus respiratorios. Estos picos no suelen ocurrir simultáneamente. En las regiones tropicales, los picos de infección no siguen un patrón común y pueden ocurrir tanto en las estaciones secas, como en las húmedas [22,23].

La evidencia de la estacionalidad es escasa. En un área tropical al noreste de Brasil, hay un trabajo reciente que la explora en los virus respiratorios, las bacterias típicas y las bacterias atípicas. En él se documenta una relación significativa entre todas las viriasis respiratorias y las épocas de mayores humedad relativa y pluviosidad. Los virus en que se encontró una estacionalidad más evidente fueron los PIV en la primavera (octubre, noviembre y diciembre) y el VRS en el otoño (abril, mayo y junio). *M. pneumoniae* y las bacterias típicas no tenían una estacionalidad definida [24]. En los climas templados, la estación más habitual del VRS es el final del otoño, el invierno y la primavera temprana y la de los PIV el otoño y el invierno [24]. En Madrid, hay dos picos estacionales de virus respiratorios, coincidentes ambos con la máxima actividad de hRV: febrero a abril y los meses de noviembre y diciembre. Estos dos últimos meses también se caracterizan por ser los de máxima actividad del VRS [25].

#### **3.4.- Escasa utilización de la microbiología en la práctica clínica habitual**

Varias bacterias, tanto típicas como atípicas, numerosos virus y diversas combinaciones de estos agentes, pueden causar infección pulmonar. La etiología no suele quedar establecida en la práctica clínica habitual. Se duda de la rentabilidad y eficiencia de las diversas técnicas de diagnóstico microbiológico, por lo que la terapia es, en casi todas las ocasiones, empírica. Es muy probable que el número de antibioterapias innecesarias sea muy elevado [9,26-29].

Ante el caso individual de un niño o adolescente que presenta un cuadro de NAC, su causa microbiológica se determina en un número escaso de ocasiones. Existen dos motivos fundamentales para que esto ocurra:

- La antibioterapia empírica es eficaz en la gran mayoría de los casos.
- La rentabilidad de los estudios microbiológicos en la edad pediátrica es baja. Los niños tienen una tos poco efectiva para movilizar secreciones y escasa capacidad para expectorar, por lo que no suele disponerse de esputo, muestra frecuentemente utilizada en pacientes adultos. La obtención de muestras

representativas del tracto respiratorio inferior es difícil. El inóculo bacteriano en los cultivos de sangre es aún menor que en los pacientes adultos por la dificultad y, a veces, imposibilidad, de obtener cantidades suficientes de sangre.

La emergencia del síndrome respiratorio agudo grave (SARS), la gripe aviar por influenza A (H5N1) y la pandemia de gripe por influenza A (H1N1) en 2009, han puesto de nuevo énfasis en la importancia de los virus respiratorios como causa de neumonía grave. También han contribuido a ello la aparición de nuevos virus, tales como el hMPV y los coronavirus (CoV) NL63, HKU1 y Bob, descubiertos en la década pasada. La disponibilidad de técnicas de diagnóstico molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), ha aumentado la capacidad diagnóstica en las viriasis respiratorias y ha contribuido a la caracterización de la epidemiología de estos virus. Por otra parte, la mayor parte de los estudios etiológicos apuntan a los virus como la causa más frecuente de NACP, no solo en edades tempranas de la vida, sino también en niños mayores y adolescentes. Con el uso de estas técnicas, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, los estudios etiológicos de NAC en niños inmunocompetentes evidencian una incidencia de causa viral en el 49% (intervalo 43-67%), siendo el VRS el más frecuente. Cuando se usaban solo técnicas serológicas, la evidencia de una causa viral se obtenía en una proporción menor, en torno al 20-43%, aunque también el VRS era el dominante [30].

Estos datos apuntan a la utilización innecesaria de antibióticos en muchos casos. Las guías de práctica clínica realizadas en los últimos años los toman en consideración. El seguimiento de estas guías apunta a una discreta reducción en el uso de antibioterapia en la NAC en determinadas situaciones [31]. Pero aún existe un amplio margen de mejora en el tratamiento de la NACP. El diagnóstico microbiológico de certeza y el conocimiento de la epidemiología y las características clínicas, radiográficas y analíticas de las neumonías por los diversos agentes infecciosos, contribuirán en el futuro a mejorar el uso de la terapia antimicrobiana en estos procesos. La diferenciación entre *M. pneumoniae* y los otros agentes podría tener menos importancia de la creída debido a la duda de la eficacia de los macrólidos en su tratamiento [31–33].

#### **4. La microbiología en la neumonía adquirida en la comunidad en la edad pediátrica**

El patrón oro en el diagnóstico microbiológico de la NACP es la detección de un microorganismo en algún fluido o tejido habitualmente estéril: sangre, líquido pleural o parénquima pulmonar.

Los cultivos bacterianos del aspirado nasofaríngeo (ANF) o de exudados nasofaríngeo (ENF) o faríngeo (EF), se correlacionan de manera muy pobre con la flora microbiana del pulmón infectado, pues en humanos, particularmente en la edad pediátrica, se conoce desde hace mucho tiempo que *S. pneumoniae* y otras bacterias colonizan con frecuencia nariz y faringe [34] y estos hallazgos siguen confirmándose en la época del diagnóstico por técnicas moleculares [35].

El valor diagnóstico del hemocultivo es muy alto, pero su sensibilidad, siempre que se ha investigado, ha sido muy baja en niños hospitalizados por NACP en los países industrializados [36,37]. Está cuestionada, en la actualidad, la necesidad de realizar un hemocultivo a todos los pacientes pediátricos que precisan ingreso por NAC y que deberían revisarse los criterios para su realización por su escasa rentabilidad, salvo en los casos en que los datos clínicos, analíticos y radiográficos sean fuertemente sugestivos de neumonía por una bacteria típica [38,39].

La aspiración pulmonar por punción trans-torácica (AP) consigue la detección de un patógeno bacteriano hasta en el 92% de los casos de NACP en países en vías de desarrollo, pero son escasos los datos en los países desarrollados. Es difícil que, ni médicos ni pacientes o sus familias, acepten realizar rutinariamente esta técnica para el diagnóstico de la NAC con la amplia y fácil disponibilidad de los antibióticos que existe en los países de nuestro entorno [34,40-42]. El líquido pleural (LP) es una muestra muy rentable para el diagnóstico microbiológico, pero solo se utiliza en aquellas neumonías complicadas con DPP clínicamente significativo. Otros métodos menos invasivos, basados en la búsqueda de microorganismos en secreciones



respiratorias obtenidas en distintas localizaciones o en la orina, están lastrados por sus dificultades técnicas, agresividad (aspiración traqueal, lavado bronco-alveolar), escasas sensibilidad y especificidad (antígenos bacterianos en orina) o por sus dificultades de interpretación, principalmente en las muestras de secreciones respiratorias de vías altas [42].

Curiosamente, en los últimos años se está produciendo una disminución en el número de casos diagnosticados de *S. pneumoniae* en adultos. Esta aparente disminución en la incidencia también afecta a la edad pediátrica. Esto no se debe solo a una posible disminución real del número de casos por el uso de la VNC, sino a una disminución de la intensidad en el diagnóstico microbiológico y a un uso cada vez mayor de antibioterapia previa a la recogida de estos estudios. La AP, utilizada en las primeras décadas del siglo XX, ha sido abandonada. Una prueba con riesgos elevados no está admitida cuando la mayor parte de los pacientes se recuperan adecuadamente con antibioterapia empírica. Las técnicas invasivas se reservan para casos seleccionados y de mala evolución [42].

### **Pruebas convencionales**

La visión microscópica directa, el cultivo y las pruebas de sensibilidad antimicrobiana de los fluidos corporales apropiados han sido el pilar principal del diagnóstico de las infecciones bacterianas. En NAC existe alguna limitación a su especificidad. En el laboratorio hay imprecisiones en la distinción entre *S. pneumoniae* y *Streptococcus viridans* usando los métodos de fenotipado rutinarios. La especificidad oscila entre el 85 y el 95% [43,44]. La baja rentabilidad de los cultivos también está influenciada por la obtención de muestras inadecuadas, tales como esputos de poca calidad, particularmente en niños, que tienen una capacidad muy limitada para la expectoración, volúmenes de sangre insuficiente, problema frecuente en la práctica pediátrica, retraso en el procesamiento de las muestras y la utilización previa de antibióticos. Los cultivos son, además, relativamente lentos y poco sensibles. En la actualidad se están utilizando nuevas técnicas de identificación bacteriana rutinariamente, incluyendo *matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight*

*mass spectrometry*, para la identificación de las bacterias cultivadas, que ahorran al menos un día frente a los métodos tradicionales que requieren subcultivo, fenotipado y pruebas bioquímicas. Estas técnicas identifican el microorganismo con mayor rapidez y no son tan dependientes del volumen de la muestra. Aún así, persiste con ellas una capacidad discriminatoria insuficiente entre *S. pneumoniae* y *S. viridans* [43]. Los cultivos de virus son difíciles técnicamente, de sensibilidad muy limitada, coste elevado y resultados muy lentos, entre 3 y 21 días. En general, solo se han utilizado para la realización de estudios etiológicos de investigación y no han tenido impacto en la clínica.

### **Serología**

La detección de anticuerpos en el suero del paciente se utiliza tanto en infecciones bacterianas como virales. Habitualmente, la detección de una elevación significativa del título de Inmunoglobulina G (IgG) entre los sueros obtenidos en la fase aguda y la de convalecencia (habitualmente 2-4 semanas después de la obtención de la primera muestra), denominadas muestras consecutivas a partir de ahora en el texto, es diagnóstica de infección por el microorganismo cuyos anticuerpos son analizados. La elevación aislada de Inmunoglobulina M (IgM) en la fase aguda puede ser diagnóstica en determinadas ocasiones. La IgM, en general, es poco específica, por la frecuente reactividad cruzada entre la respuesta inmune rápida a los diversos microorganismos. Existen diferentes ensayos para la detección de anticuerpos, con diversas sensibilidades y especificidades para el diagnóstico y con diferentes tipos de anticuerpos detectados.

Los enzimo-inmuno análisis (EIA), entre ellos el ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), y los radio-inmuno análisis (RIA), entre ellos la inmunofluorescencia indirecta (IFI) detectan tanto IgG como IgM o Inmunoglobulina A (IgA). La técnica de la fijación del complemento (FC) y la de la inhibición de la hemaglutinación (IHA) detectan solo anticuerpos totales (IgM más IgG). Existe también la posibilidad de detectar los anticuerpos neutralizantes, que representan el estado real de protección frente a un virus y solo son aplicables a virus que crecen en cultivos celulares.

Los estudios serológicos, como ya hemos mencionado, en la mayor parte de las ocasiones, precisan la obtención de dos sueros, uno en la fase aguda y otro en la fase de convalecencia. Por este motivo son muy poco útiles en la clínica diaria pues, rara vez sirven para dirigir o modificar una terapia antibiótica. Su utilidad real ha sido, hasta el momento, el conocimiento epidemiológico. Los estudios serológicos están disponibles habitualmente en los laboratorios y pueden utilizarse convencionalmente para la detección de:

- Diversos virus respiratorios.
- *M. pneumoniae*. La serología es, históricamente, el pilar principal para el diagnóstico de este agente, aunque es una prueba poco sensible. La técnica más frecuentemente usada es el ELISA, cuya principal limitación es la ausencia de respuesta IgM en caso de reinfección y la escasa especificidad de la presencia de dicha IgM en la fase aguda, pues su presencia puede deberse a una infección antigua (la IgM se mantiene elevada durante meses o años) o ser una reacción cruzada a la IgM producida por otro microorganismo. Por otra parte, la respuesta de IgM puede ser tardía, a veces hasta 10-14 días después del comienzo de la infección. Se considera que *M. pneumoniae* es la causa de la infección presente en las siguientes tres circunstancias:
  - Concentraciones muy elevadas de IgM en el suero de la fase aguda.
  - Seroconversión del valor de anticuerpos IgG en dos muestras consecutivas.
  - Concentraciones de IgG elevadas o estacionarias en ambos sueros [45].
- Las especies del género *Chlamidophyla*, *Chlamidophyla pneumoniae* y *Chlamidophyla psittaci*, así como *Chlamydia trachomatis*, tienen, como única prueba serológica recomendada en la actualidad, a la microinmunofluorescencia (MIF) [46]. Se considera que existe una infección aguda por *C. pneumoniae* en caso de un título de IgM superior a 16 o de IgG superior a 512 en el primer suero o bien, seroconversión del valor de la IgG. Se considera criterio de infección ya pasada por este microorganismo a los

títulos de IgG entre 8 y 256 con IgM inferior a 16. Esta técnica presenta algunos inconvenientes, como la variabilidad de los reactivos y la subjetividad en la interpretación de los resultados. Otras técnicas serológicas alternativas, como el *Western Blot* o el ELISA, no están comercializadas o su especificidad no está evaluada [45].

- *Legionella pneumophila*. Se considera diagnóstico de certeza a la seroconversión, la elevación del título de anticuerpos IgG en 4 veces o más, siempre que el título en la segunda muestra sea superior a 128 frente a *L. pneumophila* serogrupo 1 por inmunofluorescencia directa (IFD). Se considera caso sospechoso o probable a aquel con clínica compatible y/o un título elevado de IgG (superior a 256) frente a *L. pneumophila* serogrupo 1 en el suero tomado en la fase de convalecencia [47].
- *Streptococcus pyogenes*, mediante la detección del título de anti-estreptolisina O (ASLO).

Existen diversas técnicas para la detección de otras bacterias (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catharralis*) productoras de inmunocomplejos circulantes, que contienen tanto antígenos como anticuerpos. La mayoría de ellas no están adecuadamente validadas y no suelen estar disponibles en los laboratorios para su uso clínico rutinario, aunque en ocasiones se ha sugerido que tenían sensibilidad y especificidad suficientes y se han utilizado en investigación [48]. Recientemente se ha estandarizado por la OMS una prueba ELISA de anticuerpos antineumocócicos serotipo-específicos. Este test ha sido validado en niños con NAC y es capaz de identificar el serotipo en el 82% de los casos mediante ELISA IgG y en el 59% mediante ELISA IgA [49]. Los anticuerpos frente a los diversos antígenos neumocócicos pueden detectar no solo la bacteria que esté causando la infección respiratoria en el momento de la realización de la prueba, sino también los anticuerpos producidos frente a la colonización del *S. pneumoniae* o los desarrollados tras inmunización. Solo podrían tener valor retrospectivo para el paciente, pero sí podrían ser válidos para estudios epidemiológicos, siempre y cuando tuvieran especificidad y sensibilidad suficientes, lo que aún no está completamente documentado.

## Detección de antígenos

Los antígenos virales pueden detectarse, tanto en células procedentes del lugar de la infección, mediante tinciones inmuno-histoquímicas, como en secreciones respiratorias y en sangre, mediante inmuno-ensayos en fase sólida. Desde los años 80 del siglo XX existen kits comerciales que utilizan anticuerpos monoclonales para detectar en secreciones respiratorias, mediante EIA, los antígenos de diversos virus: VRS, Flu A y B, PIV y ADV, cuyo resultado es casi inmediato a su realización (menos de 15 minutos), conocidos como tests antigénicos rápidos. La sensibilidad de estas pruebas depende de la calidad de la muestra biológica. Todos ellos tienen sensibilidades y especificidades variables y su presencia no presupone con certeza la existencia de una infección por el microorganismo analizado. La presencia del virus pudiera deberse no solo al proceso infeccioso pulmonar presente, sino también a la persistencia del virus causante de una infección respiratoria previa, a la existencia de un estado de portador más o menos largo, incluso no ser causantes de la infección de la vía respiratoria baja en el momento de su detección. Los más utilizados son los tests para la detección de VRS y Flu A y B, que tienen una sensibilidad entre el 60 y el 80%, y una especificidad superior al 90%. Su rendimiento es máximo en los picos epidémicos de cada virus. Tienen utilidad para el conocimiento epidemiológico y para la prevención de la infección relacionada con la asistencia sanitaria. A pesar de su relativamente bajo coste, han sido, están siendo o deberían ser sustituidos, al menos en los países desarrollados, por la detección de ácidos nucleicos en las mismas muestras biológicas.

La detección antigénica de *S. pneumoniae* está disponible a un coste no muy elevado. Es muy utilizada para el diagnóstico de la enfermedad neumocócica en pacientes adultos. La prueba es un ensayo inmunocromatográfico, rápido, sensible, que detecta el polisacárido C de la pared celular, común a todas las cepas de *S. pneumoniae* y está disponible comercialmente para su detección en orina (BinaxNOW®). En niños es una prueba de sensibilidad y especificidad bajas, por lo que no se considera diagnóstica y no se recomienda su realización. Pudiera tener algún valor, utilizada aisladamente, como predictor negativo de neumonía por *S. pneumoniae* en niños mayores y

adolescentes. Un trabajo reciente sugiere que podría ser útil en el diagnóstico de la neumonía neumocócica en niños, combinado con la detección en sangre de una proteína C reactiva (PCR) por encima de 100 mg/L o de una procalcitonina (PCT) por encima de 1,5 ng/mL [50]. BinaxNOW® también se usa en el LP, donde se acerca a los patrones oro que son el cultivo y la detección de ácidos nucleicos [51,52]. Existe también la posibilidad de detectar, mediante ELISA o inmuno-análisis, el polisacárido capsular, que puede ser serotipo-específico. Esta última prueba es sensible y específica, pero no está disponible aún comercialmente [43].

La detección del antígeno soluble de *L. pneumophila* en orina tiene una sensibilidad (60-90%) y una especificidad (99%) elevadas, por lo que está indicada su realización en brotes epidémicos y en neumonías graves en adultos [53] y se considera diagnóstico de certeza de infección por dicha bacteria [47].

Desde 2013 existe en Japón un kit antigénico para la detección rápida de la proteína ribosómica de *M. pneumoniae*, mediante inmunocromatografía (Ribotest *Mycoplasma*®). Esta prueba ha documentado una correlación adecuada con la detección molecular en infecciones respiratorias altas, pero no así en neumonía [54].

### **Detección de ácidos nucleicos**

Los métodos moleculares de diagnóstico, fundamentados en la detección de ácidos nucleicos, están basados en la búsqueda y el reconocimiento del genoma de los microorganismos en las diferentes muestras clínicas. Suponen una ventaja respecto al cultivo en cuanto a su mayor sensibilidad, rapidez y especificidad, así como a la ausencia de la necesidad de la presencia de microorganismos viables en la muestra biológica. Existen diversos métodos:

- a. Amplificación genómica mediante la PCR, tanto convencional como a tiempo real, método que permite amplificar exponencialmente secuencias específicas de ADN genómico, gracias a la acción enzimática de la ADN polimerasa. El procesamiento de una muestra para la amplificación de ácidos nucleicos viene

determinado por una serie de etapas: extracción de los ácidos nucleicos, retro-transcripción en el caso de virus ARN, amplificación y detección del producto final. La diferencia fundamental entre la PCR convencional y la, cada vez más empleada, PCR a tiempo real (RT-PCR), la constituye la fase de detección, ya que esta última se realiza al mismo tiempo que la amplificación, mientras que en la PCR convencional, la detección se realiza después de que el proceso de amplificación ha finalizado completamente. La RT-PCR permite la cuantificación de las moléculas diana de manera inmediata. Por otro lado, la existencia de un elevado número de virus involucrados en la patología respiratoria, siendo frecuente la detección de varios microorganismos coexistiendo, ha hecho necesario el diseño de métodos de PCR múltiple en los que, simultáneamente, se pueden identificar diferentes virus.

- b. PCR acoplada a enzimo-inmunoanálisis, que consiste en una amplificación cuyos productos se detectan mediante sondas específicas (PCR-EIA). En la actualidad existe una técnica comercializada basada en la PCR-EIA capaz de detectar y diferenciar virus influenza A y B, PIV 1, 2 y 3 y VRS.
- c. *Microarrays* o *biochips* de ADN, sistemas de detección de productos de amplificación mediante sondas que se encuentran inmovilizadas en una superficie de diferente naturaleza química, solo disponibles en laboratorios especializados [55].

En general, las técnicas moleculares tienen sensibilidades y especificidades elevadas y, algunas, pueden dar los resultados rápidamente. También, en determinados casos, pueden permitir la determinación de la virulencia y los factores de esta. Requieren laboratorios de elevada especialización y, hoy en día, su coste es elevado. Los avances en la técnica de la PCR, y su fiabilidad, han hecho que haya sido comercialmente viable y pueda usarse de rutina para detectar virus respiratorios. Se han desarrollado PCR *multiplex* para virus, de uso común ya, y otras basadas en *microchips arrays* [55].

Para la detección de *S. pneumoniae* se han utilizado, como objetivos de PCR, el gen pneumolisina (ply), el gen autolisina (lytA), el gen adhesina A de la superficie (psaA), wzg/cpsA y el fragmento del gen Spn9802. Se han desarrollado varios métodos de

identificación. En la actualidad una diana dual (lyt A y ply) proporciona las mejores sensibilidad y especificidad [43,56]. Adicionalmente, algunas RT-PCR permiten el serotipado rápido con 21 conjuntos de cebador/sonda focalizadas en las regiones del gen CPSA específica para 21 serotipos [57]. Tanto la baja sensibilidad, probablemente derivada de la cantidad escasa de sangre empleada para la detección en los niños, como, principalmente, la aún por determinar especificidad de la prueba, cuestionada por la duda de si la detección de material genético de *S. pneumoniae* se debe a ser un patógeno real o tratarse solo de una colonización, especialmente en niños, implica que este test esté aún en fase de estudio para conocer su verdadero alcance [58-60].

Las PCR *multiplex* para bacterias están en desarrollo [61]. Algunas PCR pan-bacterianas con diana para el ARN ribosomal 16S, común a varias bacterias, permiten una identificación bacteriana no específica, un concepto atractivo, pero que parece menos sensible que las PCR específicas [62]. Conforme disminuyan los precios, cada vez será más fácil y viable la detección múltiple de bacterias en una sola muestra.

La detección de bacterias atípicas por técnicas moleculares en secreciones respiratorias se ha incorporado al diagnóstico de la NAC en los últimos años. Recientemente, la *Food and Drug Administration* norteamericana, ha aprobado la utilización de un *filmarray* para la detección de *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* [63]. También algunos laboratorios han desarrollado sus propios ensayos para la detección de estas bacterias atípicas [64]. No se conoce en la actualidad el significado real de la presencia de material genético de *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* en las muestras respiratorias. En un estudio, que incluía pacientes en edad pediátrica con infección respiratoria y controles asintomáticos, Spuesens *et al.* concluyeron que la presencia de *M. pneumoniae* en el tracto respiratorio superior de los niños podría deberse a un estado de portador asintomático del microorganismo [65]. La detección de *M. pneumoniae* en las vías respiratorias altas también podría representar, como en el caso de los virus, la presencia prolongada de este agente tras un episodio de infección respiratoria previa, o bien el inicio de una infección, aún no presente clínicamente [66,67]. En un estudio en Japón, Gotoh *et al.* y Aizawa *et al.* investigaron la utilidad de una amplificación rápida de ADN de *M. pneumoniae* en ENF, encontrando una elevada



correlación con la serología y documentando una presencia corta en el tiempo (mediana 9,5 días, con un máximo de 15 días) [68,69]. La presencia de bacterias atípicas en las secreciones procedentes de las vías respiratorias altas debe ser interpretada muy cuidadosamente pues, aunque tiene una sensibilidad muy elevada, del 80-100%, pudiera ser su presencia, en ocasiones, un falso positivo [66,70]. En el momento presente, las pruebas serológicas se consideran todavía el patrón oro del diagnóstico de las bacterias atípicas, aunque, como indican algunos autores, esto podría cambiar en el futuro cercano. La asociación de la detección de *M. pneumoniae* en las vías aéreas y la presencia de anticuerpos IgM en el suero en la fase aguda, es considerada por Medjo *et al.* diagnóstica de infección aguda por *M. pneumoniae* [66].

### **MUESTRAS CORPORALES DISPONIBLES**

La AP por punción trans-torácica se empezó a utilizar hace más de 100 años. Fue realizada fundamentalmente en la era pre-antibiótica, cuando la neumonía neumocócica se trataba con antisueros. La técnica de la AP, patrón oro en el diagnóstico microbiológico de la neumonía bacteriana, se realiza en muy escasas ocasiones en la actualidad en los países desarrollados. El acceso a los antibióticos, relativamente sencillo y económico, hace que esta técnica no tenga aceptación entre los profesionales en estos países y la población aceptaría difícilmente su uso, cuando las guías nacionales e internacionales indican antibioterapia sin sugerir su realización. Es más, las guías actuales, recomiendan la antibioterapia tras la realización de un número muy escaso de pruebas microbiológicas o de ninguna en absoluto. El uso de la AP está prácticamente restringido a países de muy escasos recursos, en los que los antibióticos han de reservarse para los casos imprescindibles. Son estos países los que aportan la experiencia más reciente en esta técnica. Tanto la AP como el lavado bronco-alveolar son técnicas poco accesibles, que conllevan riesgos y que precisan anestesia para su realización en niños.

Sí son fácilmente accesibles y pueden, o podrían, utilizarse rutinariamente la sangre, la orina y las secreciones respiratorias de las vías aéreas altas. En estas muestras ha de tenerse muy en cuenta la rentabilidad de cada una de las distintas pruebas

diagnósticas. Para la detección de antígenos virales, el ANF es superior al aspirado nasal (AN). Este es inadecuado para la detección viral por inmunofluorescencia (IF), pero para las técnicas moleculares su rentabilidad parece similar, excepto para el VRS [71]. El ADV puede ser más frecuentemente detectado en el AN que en el ANF, pero con los CoV ocurre lo contrario [72]. El esputo y el esputo inducido podrían ser útiles, pero son difíciles de conseguir en los niños más pequeños [73].

## 1. DETECCIÓN EN SECRECIONES RESPIRATORIAS

La detección de virus por PCR *multiplex* en ANF, ENF o EF, se ha introducido en el diagnóstico de la NACP en los últimos años. No parecen existir diferencias entre un tipo de muestra y otra para la detección de ácidos nucleicos virales [74]. La utilización del esputo inducido podría ser útil también, pero está mucho menos estudiada [75] y no parece ser superior a las muestras obtenidas de nasofaringe u orofaringe [76].

En un estudio en niños menores de 5 años, la PCR fue muy sensible en la detección de virus, de manera que en ningún paciente con una PCR viral negativa pudo detectarse un virus mediante estudios serológicos ni tampoco antigénicos o cultivo viral en el ANF [77]. Esta técnica, prometedora en cuanto a la detección de los distintos virus respiratorios, plantea, en la actualidad, problemas en cuanto a su especificidad en el diagnóstico microbiológico de la neumonía. La interpretación de los hallazgos de distintos virus en las secreciones respiratorias es un tema objeto de investigación y controversia. La mayor parte de los trabajos publicados asocian el virus presente en el tracto respiratorio superior con la neumonía diagnosticada en el momento de su detección, pero los estudios más recientes no parecen indicarlo así, salvo en el caso de determinados agentes. Interpretar adecuadamente los hallazgos de los distintos virus es un tema de gran importancia, pues puede contribuir en gran medida a la reducción de antibioterapias innecesarias. Los virus detectados en los niños sin clínica respiratoria, los controles sanos, son aún más difíciles de interpretar pues su presencia puede suponer la detección muy temprana de una infección, la presencia de un estado de portador asintomático, como ocurre con las bacterias, la existencia de una infección de escasa virulencia que no produce síntomas o la excreción prolongada de un virus

que provocó un proceso infeccioso ya resuelto clínicamente [78–82]. Se ha sugerido que la determinación de la carga viral en las secreciones respiratorias pudiera ser más elevada en niños con neumonía que en los que no la tienen, pero esto no se ha podido aún comprobar [83].

La causalidad entre un virus detectado y los síntomas es difícil de probar [84]. Algunos estudios realizados recientemente, comparando la detección de virus en niños sanos y en niños con NAC, sugieren que el VRS, el hMPV, los PIV y los virus de la gripe se correlacionan bien con la etiología del proceso clínico en curso en el momento de la recogida de la muestra, pues no aparecen, habitualmente, en controles sanos y desaparecen en poco tiempo [35,85–87]. Existen aún dudas sobre el significado de la presencia de ADV, que para algunos autores se correlaciona etiológicamente con el proceso neumónico [35] y otros consideran que pudiera ser diagnóstico en menores de 2 años [85]. En diferentes trabajos, otros investigadores encuentran la misma incidencia en niños con infección respiratoria que en niños asintomáticos [86]. También se ha sugerido que su presencia cuantitativamente baja o la existencia de ADV-C no representaría infección [88] y un trabajo de Leyun *et al.* sugiere que cargas virales de ADV elevadas se correlacionan con infecciones más graves [89]. La detección de otros virus, como hRV, EV, hBoV y CoV debe ser interpretada con cautela pues aparece con mucha frecuencia en niños sin síntomas respiratorios [80,81,90-92]. En pacientes de 1 a 18 años, en Rusia, encontraron con más frecuencia hRV en controles sanos que en los que tenían NAC [93]. En un estudio multicéntrico realizado en niños y adolescentes críticamente enfermos, ingresados en la UCIP, existía una buena correlación entre los virus detectados en el ANF y los detectados en el aspirado traqueal en pacientes intubados, a excepción de hRV y ADV, que tenían mayor presencia en las secreciones de las vías respiratorias más altas [94]. En cambio, la detección de hRV en adultos pudiera estar relacionada positivamente con el proceso infeccioso en curso, según algunos autores [85].

En un estudio realizado en los Países Bajos se sugiere que la diferenciación entre colonización e infección debería investigarse mediante técnicas moleculares cuantitativas e intentar establecer puntos de corte, particularmente con hRV [95].

La utilización precoz de un panel de múltiples virus en el ANF en pacientes entre 4 meses y 21 años no modificó las indicaciones de antibioterapia, pero sí significativamente su duración; acortó la estancia y los días en los que el paciente permanecía con medidas de protección de la infección relacionada con la asistencia sanitaria en un estudio prospectivo realizado en Atlanta, EE. UU. [96].

El BoV parece que tiene una excreción muy prolongada en el tiempo y es difícil ser capaces de atribuir su presencia a un proceso infeccioso en curso [97].

La detección de bacterias típicas en las muestras respiratorias de las vías aéreas altas, tanto con técnicas convencionales de tinción y cultivo, de detección antigénica o por técnicas de microbiología molecular, no proporcionan información definitiva de la etiología de una NAC. La presencia de bacterias típicas en la nasofaringe no es indicativa de infección. Las bacterias típicas a nivel nasofaríngeo representan un estado de portador, muy frecuente en niños. Los colonizadores más habituales son: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* no tipables y *Moraxella catharralis* [35,98]. Su presencia puede, además, reflejar una persistencia en el tiempo, tras haber producido la enfermedad semanas o meses antes, especialmente en el caso *S. pneumoniae* [99]. Según Moffet, para la detección de bacterias típicas existen 3 tipos de fuentes. Las primeras, son concluyentes e incluyen los cultivos de sangre, de LP y de AP. Las segundas, cultivos obtenidos de aspiración trans-traqueal, aspiración de traqueostomía o de aspiración broncoscópica, son fuentes de significación ocasional. Por último, la aspiración traqueal, el esputo y los cultivos de secreciones faríngeas, nasales o nasofaríngeas son, simplemente, de dudosa significación [100]. Chih-Min Tsai *et al.* realizaron LBA a niños con NAC con mala evolución en las primeras 48 horas y cultivaron diversas bacterias muy diferentes, tanto en los tipos como en los porcentajes, de las halladas habitualmente en otros trabajos y cuya significación también es muy poco clara [101].

Podría pensarse que una carga muy elevada de estas bacterias sí pudiera estar correlacionada con la etiología de un proceso neumónico [102]. Hay alguna evidencia

prometedora que sugiere que la PCR cuantitativa de *S. pneumoniae* pudiera ser capaz de diferenciar la colonización de la infección [103,104]. En el momento presente ni las técnicas moleculares ni los cultivos convencionales de bacterias típicas en las secreciones respiratorias pueden utilizarse para el diagnóstico etiológico de la NACP.

La detección de ácidos nucleicos en secreciones respiratorias de bacterias atípicas, particularmente *M. pneumoniae*, aún no ha documentado plenamente su relación con

un proceso neumónico, pero existen algunos datos de excelente correlación con la prueba “patrón oro”: la serología con dos muestras consecutivas [68,69,105,106]. El esputo es significativamente más sensible en la detección de material nucleico de bacterias atípicas que el ANF [107]. Muy recientemente Bhuiyan *et al.*, estudiando exclusivamente material nucleico de 14 virus y 6 bacterias en exudados nasofaríngeos de pacientes con NAC confirmada radiográficamente y en controles sanos, encuentran que la única bacteria con diferencias estadísticamente significativas en su presencia es *M. pneumoniae*, lo que apoya, como otros trabajos, que su presencia en nasofaringe es, en muchas ocasiones, representativa de la causalidad del proceso neumónico [35].

Ya se ha comentado previamente que pudiera existir, como sugieren algunos autores, y al igual que ocurre con los virus, un estado de portador asintomático o que la detección de material genético de bacterias atípicas en niños asintomáticos significara una detección muy precoz, antes del comienzo de la sintomatología, o bien muy tardía, tras la resolución de un proceso respiratorio [67]. Como ya se apuntó más arriba, hay autores que sugieren que la asociación de la detección de IgM frente a *M. pneumoniae* a la presencia de material genético en ANF sería sugestiva de infección actual por dicho microorganismo [66]. También se ha sugerido que la combinación de varios métodos, moleculares en secreción respiratoria y serología, puede aumentar el número de pacientes diagnosticados y acercar más a la realidad la incidencia de NAC por *M. pneumoniae* [108].

Están en desarrollo paneles de diagnóstico de varios virus y bacterias en *filmarrays*, que permitirían la detección de varios microorganismos simultáneamente, aunque aún tienen que probar su utilidad diagnóstica en NAC [109].

Por tanto, existen dudas referentes a la patogenicidad de los microorganismos documentados mediante diversos métodos en las muestras de las secreciones de las vías respiratorias altas y es un campo de investigación de plena actualidad.

## 2. DETECCIÓN EN SANGRE

El crecimiento de bacterias en un cultivo de sangre requiere un volumen suficiente de muestra, una gran carga bacteriana y la ausencia de administración al paciente de antibioterapia previa. La mayoría de los niños con NAC bacteriana no presentan bacteriemia, como se indicó previamente. La frecuencia máxima referida es de un 9% en niños hospitalizados con neumonía lobar o con derrame pleural [56]. Como vimos previamente, existen datos publicados sobre la escasa eficiencia del hemocultivo en NACP y que sugieren que debería realizarse solo en casos determinados y revisarse su uso generalizado [38,39,110,111,161] y sobre el escaso rendimiento en cuanto a cambios en la gestión del proceso [112], aunque otros autores indican lo contrario [113]. Las bacterias que producen bacteriemia son *S. pneumoniae* y, con mucha menor frecuencia, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* no tipables, *Streptococcus pyogenes* y *M. catarrhalis* en las NAC con DPP [114].

La serología es poco práctica, excepto para *M. pneumoniae*, debido a la necesidad de dos muestras consecutivas. *S. pyogenes* también puede ser diagnosticado serológicamente. Este es un patógeno frecuentemente no buscado, a pesar de que es agente causal, con alguna frecuencia, de NAC complicada (NACC) [115]. En algunas series representa el 10% de las NACP hospitalizadas [20]. Los anticuerpos frente a antígenos de *S. pneumoniae* y los tests antigénicos en sangre no suelen estar disponibles para su uso rutinario y ambos se están dejando de utilizar con el desarrollo de la PCR.

Cada vez hay mayor evidencia del uso y validez de la RT-PCR neumocócica en NACP, dirigida al “plygen” o al “lytAgen”. En algunos trabajos, la tasa de detección de *S. pneumoniae* en sangre multiplica por 2 a 5 veces la tasa de detección del hemocultivo [56,60,116]. Parece que la detección de “lytA” es específica y no se detecta en portadores nasofaríngeos de *S. pneumoniae* [117]. También se ha sugerido que la PCR cuantitativa de *S. pneumoniae* podría ser predictiva de la gravedad de una neumonía [118]. Otros autores han encontrado que la prueba tiene unas sensibilidad y especificidad bajas y su determinación cuantitativa, una utilidad diagnóstica escasa [119,120].

### 3. LÍQUIDO PLEURAL

El LP es una muestra excelente para la identificación microbiana en el laboratorio, aunque es invasiva y en la edad pediátrica suele requerir anestesia. La tinción de Gram tiene un valor predictivo positivo elevado, pero es poco sensible [43]. La aplicación de técnicas distintas del cultivo incrementa el rendimiento significativamente. La detección antigénica usando aglutinación con látex ha mostrado resultados positivos entre el 25 y el 90% de los casos [121]. La investigación antigénica mediante inmunocromatografía (BinaxNOW®) es una técnica sensible (71-96%) y específica (71-100%) [43,51]. La PCR es superior a ambas técnicas de detección de antígenos. Esta técnica molecular puede identificar la etiología neumocócica hasta en el 75% de los casos. Una RT-PCR *multiplex* puede detectar con éxito *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* y *M. pneumoniae* en el 84% de los LP, lo que es significativamente superior al cultivo convencional [122].

### 4. ORINA

El uso de BinaxNOW® en orina está recomendado para el diagnóstico de neumonía neumocócica en adultos [43]. En niños puede estar presente, no solo en respuesta a una infección activa por *S. pneumoniae*, sino también en el estado de portador, tras la inmunización antineumocócica y por una excreción prolongada tras una infección antigua [44]. La prueba puede ser más específica en niños enfermos con neumonía y se

sugiere que puede ser una ayuda al diagnóstico en niños mayores, además de considerarse prácticamente diagnóstica de neumonía neumocócica en caso de que coexistan algunos biomarcadores claramente elevados, como ya se comentó previamente [50,123].

## **5. ¿Qué se conoce sobre la etiología de la neumonía adquirida en la comunidad en la edad pediátrica?**

### **5.1.- Revisión de los estudios etiológicos**

No existe, como hemos visto hasta ahora, una documentación clara de los agentes productores de NACP y de sus diversas proporciones. Esto se debe a las grandes dificultades logísticas que conlleva la realización de estudios etiológicos. Los trabajos publicados están realizados en países diferentes, con grupos no homogéneos de pacientes, ya sean tratados ambulatoriamente o en régimen de ingreso hospitalario y con número de casos y criterios de inclusión muy diversos. En un número importante de ellos no solo se investiga la etiología en pacientes con neumonía, sino también en pacientes con infección a otros niveles del aparato respiratorio. Muchos estudios se centran en la búsqueda de algún microorganismo o grupo etiológico concreto, o en solo algunos de ellos. Conocida la incidencia tan elevada de NACP globalmente, el número de estudios que investigan sobre la totalidad de los agentes causantes productores de NAC no es demasiado alto, reflejo de las dificultades existentes para su realización. Todos ellos utilizan diferentes técnicas, o combinaciones de técnicas diagnósticas, microbiológicas y/o de biomarcadores, de las disponibles en los momentos en que fueron llevados a cabo. Su revisión nos muestra las modificaciones en el diagnóstico que se han ido sucediendo a lo largo del tiempo. La interpretación de los datos de laboratorio ha ido cambiando a lo largo de los años, según se iban conociendo más datos sobre la fiabilidad de las diversas técnicas. El éxito de los estudios etiológicos en la documentación microbiológica del proceso neumónico es muy variable y las proporciones de los diversos agentes infecciosos implicados son, de igual manera, diversas. Los estudios más recientes, en pacientes hospitalizados, que



usan tanto técnicas moleculares como las convencionales, obtienen una tasa de documentación microbiológica que oscila entre el 60 y el 80% de los pacientes.

Los virus respiratorios son detectados muy a menudo, particularmente en los niños más pequeños, ya aisladamente o como patógenos asociados a bacterias típicas o atípicas, pero su patogenicidad real es muy difícil de interpretar pues muy pocos estudios incluyen controles sanos. El virus más frecuentemente detectado es el VRS, y en segundo lugar, el hRV. A continuación, y en proporciones variables según la estación del año y la población incluida, hMPV y hBOV, seguidos de Flu y ADV [20,124]. En un estudio reciente investigando la contribución de los distintos virus respiratorios a la NAC en niños pequeños, incluyendo controles, mediante la detección de 15 virus por técnicas moleculares en ANF, Rhedin *et al.* encontraron que el VRS, el hMPV y el virus de la gripe estaban presentes en el 60% de los casos y tenían una fuerte asociación estadística a la NAC. La asociación de ADV con neumonía no pudo determinarse con certeza. Sí se determinó que los PIV, hRV y EV no parecían relacionados con los casos de infección pulmonar y, sorprendentemente, encontraron una asociación negativa para los CoV y hBoV [81,125]. En otro estudio, coincidían en asociar VRS, hMPV y Flu a la NACP, pero también había una diferencia muy significativa entre casos y controles con respecto a los PIV, por lo que sus autores los consideran como causa probable de neumonía cuando se detectan en secreciones respiratorias [80].

La contribución relativa de las bacterias típicas ha cambiado en los últimos 20 años con la introducción inicialmente de la vacuna de Hib y, posteriormente, de la VNC. Los estudios en poblaciones no vacunadas estiman que *S. pneumoniae* y Hib contribuyen al 30 y 18%, respectivamente, de las NAC diagnosticadas radiográficamente en niños pequeños [122,126].

A pesar de los programas de inmunización, incluso en poblaciones vacunadas, *S. pneumoniae* continúa siendo la causa bacteriana más frecuente. La mayoría de los serotipos detectados son los no incluidos en la vacuna [20,56,57]. Este cambio puede invertir las proporciones de la representación de las diferentes bacterias. Es muy

probable que *S. aureus*, *S. pyogenes* y *M. pneumoniae* incrementen su frecuencia relativa en el futuro.

Algunas bacterias atípicas causan NAC con frecuencia en la edad pediátrica. *M. pneumoniae* es considerada por muchos un agente etiológico de escasa patogenicidad, pero estos pensamientos se están poniendo en entredicho actualmente pues un estudio reciente muestra su elevada incidencia (8% de 2254 pacientes ingresados con NACP), siendo el agente etiológico más frecuente en mayores de 5 años, aunque también estaba presente en menores de esa edad. En este trabajo se concluye que la NACP por *M. pneumoniae* asocia cierta gravedad, pues el 12% de los pacientes precisaron ingreso en la UCIP y el 26% tenían DPP [127]. Considerada clásicamente una bacteria propia del escolar y del adolescente, estudios recientes también sugieren que su incidencia y gravedad son importantes en niños pequeños [10,128], aunque otros autores detectan que la gravedad es menor en los niños más pequeños y que en este grupo de edad tienen una elevada incidencia de detección conjunta con virus respiratorios [129].

En los años 80 del siglo XX se desarrolló el estudio etiológico multinacional denominado *the Board on Science and Technology in International Development Studies* (BOSTID). El estudio agrupaba las investigaciones en infecciones respiratorias agudas en niños menores de 5 años de 10 países. Sus principales conclusiones fueron la documentación de una frecuencia de estos procesos superior en los niños de más corta edad y que los virus, principalmente el VRS, se detectaban con mayor frecuencia que las bacterias, además de establecer una llamada de atención sobre el impacto que las intervenciones sobre esta población pudieran tener [130].

El proyecto PERCH (*Pneumonia Etiology Research Project*) es el estudio etiológico multinacional de mayor tamaño desde el estudio BOSTID. Revisa la literatura científica desde el año 2000 y agrupa a investigadores en el campo de la neumonía infantil. Los estudios revisados en este proyecto no se centran en NACP exclusivamente, sino también en otras formas de IVRB. Solo incluyen los datos de los niños menores de 5 años y los publicados en idioma inglés. Excluyen del proyecto los trabajos sobre

bronquiolitis aguda, las publicaciones exclusivas de casos de NACC y los casos no claramente diferenciados de neumonía neumocócica frente a otros tipos de enfermedad neumocócica invasiva (ENI). Se excluyen aquellos datos etiológicos sugeridos exclusivamente por el estado de portador de alguna bacteria típica en la nasofaringe y, también, aquellos trabajos que solo incluyen pacientes hospitalizados. El proyecto revisa los 88 estudios que cumplen los criterios mencionados, publicados hasta junio de 2010 y, además, los 65 estudios en marcha o recientemente completados. Lamentablemente, el estudio revela la multiplicidad y la falta de homogeneidad en la definición de caso, habitual en los estudios etiológicos en NACP. Los niveles sanitarios, los centros sanitarios, la recogida de muestras y las técnicas de laboratorio son variables. Se necesita una estandarización para el presente y el futuro de la investigación etiológica de la NAC en niños y adolescentes. A pesar de estas limitaciones, las consecuencias que se extraen del proyecto PERCH son muy interesantes [131]:

- Se necesitan estudios en los países que han introducido la VNC y la vacuna de Hib en la inmunización sistemática de la población infantil.
- Existen muy pocos estudios que ofrezcan datos *post mortem*.
- Las definiciones de caso basadas en criterios radiográficos y de laboratorio tienden a sesgar los hallazgos hacia la etiología bacteriana.
- Los estudios en los ámbitos de atención primaria de salud, pacientes externos y de comunidades no sanitarias pueden encontrar diferencias con los estudios de base hospitalaria.
- *S. pneumoniae* es un microorganismo fastidioso que requiere condiciones de recogida y de laboratorio óptimas, por lo que puede existir en los trabajos una representación superior a la real de las causas virales. Por otra parte, los hallazgos obtenidos a través de técnicas moleculares en ANF y exudados nasofaríngeo u orofaríngeo tienen que ser interpretados muy cuidadosamente, pues la presencia de material genético de un virus en la faringe no tiene que significar, necesariamente, que ese virus está causando la NAC. Estos hallazgos

han de ser interpretados y es deseable la inclusión de controles sanos en los estudios.

¿Qué nos dicen los estudios de pacientes con NACP, la mayoría hospitalizados, con amplio esfuerzo diagnóstico?

## **ESTUDIOS REALIZADOS EN MUESTRAS REPRESENTATIVAS DEL TEJIDO PULMONAR**

Ya mencionamos que la detección de agentes microbianos en el tejido pulmonar tras la realización de una aspiración con aguja es, muy probablemente, el “patrón oro” en la investigación microbiológica de un proceso neumónico. Un estudio con un número elevado de pacientes a los que se les realizara aspiración pulmonar y en cuyas muestras se investigaran todos los microorganismos productores de neumonía con las técnicas microbiológicas disponibles en la actualidad, sería, sin duda, la mejor aproximación al conocimiento de las causas de la NACP. Este estudio no existe y, probablemente no exista en el futuro, al menos a corto o medio plazo.

Se dispone de una revisión histórica sobre los trabajos publicados con el uso de la AP en la edad pediátrica durante aproximadamente los últimos 100 años, desde el año 1909 hasta 1997. La mayor parte de los estudios son posteriores a 1945, debido al enorme interés que el descubrimiento de la penicilina indujo en el conocimiento de las causas de un proceso neumónico, para adecuar la utilización de este primer antibiótico disponible. En el trabajo se comunican los resultados de 3560 AP en 1334 pacientes, 570 diagnosticados de neumonía lobar y 944 de bronconeumonía. Los resultados proceden de 56 estudios diferentes, que están realizados en diversos países de todos los continentes, pero ninguno en España. En todas las muestras se realizaron estudios bacterianos, generalmente cultivos clásicos y en 9 de ellos, también se investigaron virus por medio de la realización de cultivo y detección antigénica. En el 51% de los pacientes se encontró algún tipo de bacteria y el porcentaje se elevaba al 55% si se analizaban solo los casos diagnosticados de neumonía lobar. De las bacterias encontradas, *S. pneumoniae* fue la mayoritaria y suponía el 78% de los agentes bacterianos en neumonía lobar y el 13% en las bronconeumonías. *S. aureus* era el

agente etiológico del 11% de las neumonías lobares y del 46% de las bronconeumonías y *H. influenzae* del 7 y 20% respectivamente. Los estudios virales, como vimos, son escasos en estos trabajos y solo aparecen en el 4% de las muestras investigadas, documentándose con más frecuencia VRS en niños bien nutridos y virus del herpes simple (HSV) en malnutridos. Se debe tener en cuenta que la gran mayoría de los trabajos son antiguos y las técnicas de detección viral estaban escasamente desarrolladas o no existían en absoluto. La tasa de complicaciones de la técnica, principalmente el desarrollo de neumotórax, es elevada (13%), pero estos neumotórax, en general, tuvieron escasa relevancia clínica, aunque en un caso se produjo un fallecimiento [41].

En Finlandia se realizó un estudio prospectivo, más moderno, entre los años 1997 y 2000, con 34 pacientes. La microbiología realizada incluía cultivo bacteriano, técnicas moleculares para la detección de *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* y cultivo, IF y también técnicas moleculares para la detección de 7 virus, todo ello en el tejido pulmonar obtenido mediante aspiración. Los investigadores obtuvieron un rendimiento de las técnicas del 59%, que aumentaba al 69% cuando la muestra se consideraba completamente representativa del tejido pulmonar infectado, es decir, cuando se visualizaba, al menos, un leucocito por 100 campos. Con los métodos convencionales, el rendimiento solo era del 15%. Por tanto, la utilización de las técnicas moleculares consiguió una elevación muy importante de la rentabilidad diagnóstica. En el 50% de los casos diagnosticados, el agente implicado era *S. pneumoniae*. No se detectó ningún caso de *H. influenzae* y solo uno de *M. pneumoniae* y otro de *C. pneumoniae*. Se documentaron 3 infecciones duales. De los escasos virus hallados, solo estaban representados VRS, PIV y enterovirus (EV) [40].

El estudio más recientemente publicado es una investigación etiológica, prospectiva, en un Hospital de Gambia, realizado en 55 niños menores de 5 años, inmunizados frente a Hib. Todos cumplían los criterios de neumonía grave de la OMS [77,132] y representaban el 26% de los niños con neumonía grave atendidos en la institución donde se llevó a cabo el estudio, en el período 2007-2009. Radiográficamente, todos tenían “infiltrado alveolar y/o derrame pleural” según los criterios de la OMS [133]. Se

utilizaron técnicas convencionales de cultivo bacteriano y técnicas de detección molecular de bacterias típicas y virus en el tejido obtenido a través de la AP en todos los pacientes y, en los 9 casos en que se obtuvo, también en el LP. Sus resultados más interesantes son:

- Identificación de un patógeno potencialmente causante del proceso en el 98%, combinando técnicas clásicas y moleculares, frente al 38% si solo se hubiera utilizado el cultivo convencional.
- Los patógenos habitualmente reconocidos como productores de NACP tuvieron la siguiente distribución:
  - *S. pneumoniae* 91%
  - *H. influenzae* 23%
  - *S. aureus* 6%
  - *Klebsiella* spp 4%
  - *Streptococcus* spp (no *pneumoniae*) 4%
  - hBoV 4%
  - VRS 4%
  - ADV 4%
  - EV 2%
  - CoV 2%
  - Flu 2%
  - Citomegalovirus (CMV) 2%
- La tasa de detección de más de un agente fue elevada, del 53%. La coinfección bacteria-bacteria se observó en el 40% y la coinfección bacteria-virus en el 19%. Se detectaron conjuntamente *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, predominantemente no tipables, en alrededor de 1 de cada 5 casos. La VNC13 cubriría el 80% de los serotipos de neumococo hallados [19].

Los hallazgos etiológicos en NACP obtenidos tras estudios microbiológicos en muestras obtenidas por aspiración pulmonar son, junto a la detección, poco frecuente, de bacteriemia, los estudios en LP y la serología, los únicos que ofrecen certeza de la

etiología bacteriana de una neumonía. Por ello, deben ser considerados como los hallazgos más representativos. La etiología establecida como “patrón oro”, en el momento actual, de la NACP se deriva de ellos y son la prueba científica de mayor nivel existente que se utiliza para el establecimiento de las guías terapéuticas. El número de estudios, como hemos visto, es escaso y, la gran mayoría están realizados con técnicas microbiológicas de escaso rendimiento, algunas ya obsoletas en la actualidad.

### **ESTUDIOS REALIZADOS EN MUESTRAS BIOLÓGICAS HABITUALES EN LA CLÍNICA**

La gran mayoría de los estudios realizados con la utilización de técnicas microbiológicas de obtención sencilla, no invasiva y rutinaria para la detección de virus, bacterias típicas o bacterias atípicas en las muestras biológicas, se han enfocado a los pacientes de mayor gravedad, los que precisan ingreso hospitalario. La revisión de estos trabajos puede también acercarnos al conocimiento actual de la etiología de la NAC en la edad pediátrica.

#### **Estudios publicados antes del año 2000 (Tabla 1)**

En los años anteriores a 2000, se publicaron 6 trabajos prospectivos realizados en países occidentales (EE. UU., Finlandia, Francia, Suecia y España), que contribuyeron a documentar las causas de la NACP. El número de pacientes incluidos en cada estudio oscilaba entre 100 y 200. Dos de ellos sumaban pacientes tratados ambulatoriamente a los hospitalizados. En ellos se utilizaron técnicas convencionales de cultivo y antigénicas en secreciones respiratorias y en sangre, así como datos del hemograma y de los biomarcadores disponibles en esos años. Como ocurre con todos los estudios de este tipo, existe mucha variabilidad en los criterios de selección de casos y en las técnicas utilizadas. Las técnicas antigénicas, de escasas sensibilidad y especificidad, se interpretaban como diagnósticas. De esta manera, los autores obtenían una tasa de documentación microbiológica sorprendentemente elevada, teniendo en cuenta que se realizaron en los años 70, 80 y 90 del siglo XX. Estas tasas oscilaron entre el 55% y el 85%, superiores, en general, a las obtenidas en la mayor parte de los estudios realizados con AP. En cualquier caso, con ellos se pone de manifiesto la elevada frecuencia de neumonías virales, la importancia de *M. pneumoniae* como agente

etiológico y que, como se decía a través de los estudios clásicos realizados con AP, *S. pneumoniae* es, con mucho, la bacteria típica más habitual, y en los casos de neumonías no complicadas, casi única productora de NACP. También se documenta la frecuente coexistencia de varios patógenos simultáneamente en un mismo paciente [37,134–138].

### **Estudios publicados entre los años 2000 y 2009 (Tablas 2A y 2B)**

En estos años se publicaron 12 estudios con un esfuerzo diagnóstico importante, aunque no uniforme. La mayor parte son prospectivos y están realizados en pacientes ingresados, pero alguno incluye también pacientes atendidos en urgencias y en consultas. Todos están realizados en países occidentales. El número de pacientes incluidos oscila entre 75 y 315. Los criterios de inclusión varían y en dos, se utilizan los criterios radiográficos unificados de la OMS [133], lo que permite una comparación más adecuada. En dos de ellos se realizaron estudios microbiológicos parciales, investigando solo bacterias uno de ellos [139], con una tasa de documentación del 56% y mayoritariamente virus el otro, realizado en el País Vasco, que obtuvo un porcentaje de etiología documentada del 70%, aunque debe tomarse en consideración que la población estudiada era de niños pequeños, menores de 36 meses [22]. Un estudio solo investigó virus serológicamente y su tasa de documentación microbiológica fue del 53% [140]. Las técnicas microbiológicas utilizadas eran mayoritariamente similares a las de los estudios de las décadas inmediatas anteriores, pero ya se introdujeron en algunos las técnicas moleculares en las secreciones respiratorias. No existen diferencias en cuanto a la interpretación de los resultados, considerando diagnóstico del proceso neumónico tanto la detección de antígenos virales, como la de los ácidos nucleicos de los virus en las secreciones respiratorias de vías altas y también consideran diagnóstica la serología positiva de bacterias típicas. En uno, incluso consideran como diagnóstico probable al crecimiento de una bacteria típica en exudado o aspirado nasofaríngeos [141]. De esta manera, las tasas de documentación microbiológica de las NAC estudiadas son elevadas, y oscilaron entre el 51 y el 85%. Por primera vez en este tipo de investigaciones se incluyó un estudio con controles. En él se estudiaba la presencia de hRV, mediante PCR en ANF, en niños sin enfermedad



respiratoria. Refieren una diferencia significativa entre el porcentaje de hRV en pacientes con neumonía y los controles sanos (45% vs 3,7%). El hRV no era considerado un patógeno productor de NAC, pero este y otros hallazgos hicieron considerar en aquella época que sí podría serlo [142]. De los resultados de los diferentes estudios también debe destacarse que con ellos se continuaba afirmando que *S. pneumoniae* es la bacteria que con más frecuencia producía NAC en niños y adolescentes, aunque su frecuencia de documentación era baja utilizando las técnicas de detección no invasivas. Solo en un estudio se documentó una mayor frecuencia de *S. pyogenes* que de *S. pneumoniae* [141]. Aunque no estaba así considerado en estudios previos, en el trabajo de Tsolia *et al.* concluían que los virus son un grupo etiológico frecuente en niños mayores de 5 años [142]. En casi todos los estudios la frecuencia de infección mixta es importante, como ya venía diciéndose previamente [84,143-147]. En el trabajo de Cilla *et al.*, además, relacionaban las coinfecciones por más de un virus con una frecuencia superior de ingreso hospitalario frente a las infecciones únicas, aunque la gravedad del proceso no era mayor en los pacientes ingresados [22]. En el estudio de Cevey-Macherel *et al.*, realizado con pacientes menores de 5 años, intentaron relacionar algunos datos de los pacientes con la etiología. No encontraron ninguna asociación entre la imagen radiográfica, utilizando los criterios de la OMS de 2005 [133] y la causa de la neumonía. De igual manera, la mayor elevación de biomarcadores no se relacionaba con la gravedad, establecida también según los criterios de la OMS [77,132]. En este trabajo es importante señalar que, en ninguno de los casos en que no se documentó un virus serológicamente, apareció material genético viral en las secreciones respiratorias, lo que llevó a los autores a considerar que la presencia de virus en las vías respiratorias altas debía considerarse relacionada con la causa de la infección [77].

### **Estudios publicados entre los años 2010 y 2018 (Tablas 3A y 3B)**

En los últimos años se han publicado varios estudios prospectivos, la mayor parte utilizando, entre otras, las técnicas moleculares de diagnóstico en ANF o ENF, o en sangre. La interpretación de la detección de determinados virus en las secreciones respiratorias se ha modificado con respecto a los años anteriores. Algunos introducen

controles sanos para evaluar las técnicas. Todos ellos muestran variabilidad en los criterios de inclusión de los pacientes, en las técnicas microbiológicas realizadas y en su diseño. Solo tres de ellos [10,124,148] utilizan los criterios radiográficos de la OMS del año 2005 [133].

Uno de los estudios está realizado en un país de bajos recursos económicos, Mozambique, en un número importante de pacientes: 835. En él, O'Callaghan-Gordo *et al.*, exploraron los virus existentes en ANF, detectados mediante PCR, en menores de 5 años con IVRB. Hallaron virus en el 47% de los casos. El virus más frecuentemente detectado fue el hRV y la tasa de coinfecciones virales del 19%. La mortalidad de los pacientes sin malaria, ni infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ni infección bacteriana invasiva (IBI) concomitantes fue del 3%, pero significativamente mayor si existía infección viral dual, IBI o infección por VIH [23].

En Brasil se realizaron dos estudios en esta época. Uno de ellos, de base hospitalaria, que agrupó 184 pacientes menores de 5 años, investigó virus en ANF y bacterias en hemocultivo y serológicamente. Describió la estacionalidad de los virus en un área tropical. Se documentaron el 78% de los procesos, al interpretar, tanto la presencia de un antígeno viral en secreciones respiratorias, como la positividad de la serología de bacterias típicas, como causa de los procesos. Concluyeron que, en su grupo de estudio, las NAC fueron de causa bacteriana en el 23% de las ocasiones y, dentro de los virus, la detección más frecuente fue, también, el hRV [24]. En otro trabajo, describieron 25 casos de menores de 5 años con NAC y DPP. En este estudio, además de las técnicas convencionales, incluyeron estudios de algunos virus mediante técnicas moleculares en secreciones respiratorias y exploraron la presencia de *S. pneumoniae* en sangre tanto por cultivo, como mediante PCR. Encontraron algún agente etiológico en el 72% de los casos. De ellos, 28% fueron bacterias, 50% virus y 22% coinfección bacteria-virus [149].

Se han publicado dos trabajos en estos últimos años, que exploraban la etiología viral en la NACP casi exclusivamente. El primero de ellos fue realizado en el área de Leganés (Comunidad de Madrid, España), con un número elevado de pacientes, 884, menores

de 14 años, y utilizó para el análisis los criterios radiográficos de la OMS del año 2005 [133]. García-García *et al.* detectaron algún virus en el ANF en el 73,4% de los casos. La tasa de neumonía bacteriémica fue del 0,23%. El porcentaje de detecciones de más de un agente viral fue del 30%. El virus más frecuentemente hallado fue el VRS. La detección de más de un virus se asoció, significativamente, a mayor frecuencia de hipoxia y de *wheezing* y a menor gravedad, al precisar los pacientes menos días de oxigenoterapia y de estancia hospitalaria [124]. Esposito *et al.*, en Italia, estudiaron virus en secreciones respiratorias en 592 pacientes atendidos en urgencias. Encontraron algún virus en el 73,5% de los casos, mayoritariamente VRS y hRV [150]. Rhedin *et al.*, en Suecia, investigaron la presencia de virus en 209 pacientes menores de 5 años, atendidos en urgencias, con NAC y otras IVRB y la compararon con la de otros 209 niños sin patología respiratoria infecciosa. De los que se diagnosticaron de NAC, el 58% tenían algún virus en el ANF. El virus más frecuentemente detectado fue el hRV (47,9%). Se documentó más de un virus en el 20% de los pacientes. La detección de más de un virus se asoció a mayor gravedad clínica y el 88% de los niños con *croup*, bronquitis o *wheezing* tenían más de un virus. La frecuencia de detección de virus fue significativamente superior en los pacientes que en los controles (72,3 frente a 35,4%). De los virus detectados, VRS, hMPV, PIV y hBoV estaban mucho más representados en los pacientes que en los controles, por lo que pudieron ser considerados agentes etiológicos de los procesos infecciosos. El hRV tuvo una frecuencia de detección importante en los controles sanos (21,5%) por lo que se consideró que difícilmente podía atribuirse a la etiología de esas infecciones respiratorias. No encontraron diferencias significativas en la frecuencia de detección de CoV y EV en los pacientes y los controles [80].

La etiología por *M. pneumoniae* se investiga en numerosos estudios de NACP. Cada vez hay más pruebas de que su incidencia no es despreciable en niños menores de 5 años, como ya se comentó anteriormente. Incluso existe un trabajo en que la incidencia de NAC por este microorganismo en lactantes menores de 12 meses es del 3,5% [151].

En Japón, Inglaterra y Francia se realizaron estudios etiológicos de la NAC en niños y adolescentes, utilizando varias técnicas microbiológicas para intentar documentar

tanto virus, como bacterias típicas y atípicas. Los dos primeros reclutaron pacientes hospitalizados y ninguno utilizó los criterios radiográficos de la OMS de 2005 [133]. Okada *et al.*, en Japón, analizando 903 casos, documentaron etiología bacteriana en el 22%, viral en el 34% y mixta virus-bacteria en el 17% [152]. Elemraid *et al.*, en Inglaterra, en la etapa posterior a la introducción de la VNC13 en la población infantil, sobre 240 casos, expusieron una frecuencia de NAC bacteriana del 18%, de coinfección bacteria-virus del 12% y de causa viral exclusiva del 31%. [20]. El último se realizó en 85 pacientes menores de 16 años atendidos en urgencias y excluía a los lactantes con coexistencia de bronquiolitis y neumonía. La tasa de documentación microbiológica osciló entre 48,1% y 95,3%. El hallazgo de material genético viral en el ANF fue considerado diagnóstico. Se halló un porcentaje de infección bacteriana exclusiva del 4,7%, de coinfección virus-bacteria del 28,2% y de virus sin coinfección del 62,4% [153].

Jain *et al.*, en los EE. UU., han publicado recientemente el estudio etiológico con mayor número de pacientes con NACP existente hasta el momento actual y ya referido en otras partes del texto. Investigaron los datos de 2358 pacientes menores de 18 años (mediana de edad de 2 años), con NAC, basada en los criterios radiográficos de la OMS de 2005 [133], en un período de 30 meses. Incluyeron niños previamente sanos y con patología de base, la mayor parte de ellos con asma. Todos los pacientes precisaron ingreso hospitalario y, de ellos, el 21%, ingreso en la UCIP. Exploraron diversas bacterias en sangre mediante hemocultivo y PCR. Investigaron la presencia de material genético de virus, así como de *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* en ENF o EF e intentaron la detección de diversos virus serológicamente. En los casos en que se realizó toracocentesis, exploraron la causa bacteriana mediante cultivo convencional y PCR de *S. pneumoniae* y de *S. pyogenes*. Realizaron un estudio paralelo en controles sanos para valorar la presencia de hRV en niños sin clínica respiratoria. Encontraron algún virus en el 66% de los casos y alguna bacteria típica en el 8%. La frecuencia de detección conjunta virus-bacteria fue del 7%. *M. pneumoniae* estaba presente en la vía respiratoria superior en el 8% de los pacientes. El virus más frecuente fue el VRS (28% de los pacientes), seguido por el hRV (27%). Este último porcentaje no difería significativamente del encontrado en controles sanos (17%) [10].

Posteriormente al trabajo de Jain *et al.*, se han publicado cuatro estudios prospectivos de evaluación etiológica de NACP. Berg *et al.*, en Noruega, obtuvieron una tasa de documentación microbiológica del 84%, con una proporción de coinfecciones muy escasa, siendo el VRS el principal causante de NAC en niños menores de 5 años y *M. pneumoniae* en los mayores de esta edad [148]. Jiang *et al.*, en China, objetivaron, en cambio, una tasa elevada de coinfecciones, principalmente infecciones mixtas bacteria-virus, cuya presencia se asoció de manera significativa a gravedad (ingreso en UCIP) y a la edad menor de 6 meses. La causa viral más frecuente fue el VRS (22,9%) y la bacteriana, *M. pneumoniae* (15,8%) [106]. En México, Wong-Chew *et al.*, en 1404 niños y adolescentes en los que estudiaron la presencia de virus en secreciones respiratorias, encontraron una tasa muy elevada de coinfecciones virales y que VRS, hRV/EV y hMPV eran los patógenos predominantes [154]. Por último, Jonnalagadda *et al.*, en Ecuador, encontraron al VRS como la causa más frecuente de NACP en pacientes hospitalizados, que la etiología neumocócica en su serie fue del 9,2% y que *M. pneumoniae* fue infrecuente (0,7%) [155].

En la actualidad, están en marcha varios estudios que exploran el diagnóstico etiológico de las NACP con diversas técnicas moleculares rápidas, incluso para su empleo a la cabecera del paciente. Los resultados de estas investigaciones ayudarán a comprender mejor la etiología de la NAC en niños y adolescentes en un futuro próximo [82].

## 5.2.- Las Coinfecciones

Según diversos estudios, se encuentran infecciones mixtas en un 8% a 51% de las NACP. La coinfección virus-virus se detecta en 0-14%, la coinfección bacteria-virus en 4-30% y la coinfección de más de una bacteria en 1-14%. *S. pneumoniae* parece ser el agente más frecuentemente implicado en las coinfecciones con otras bacterias [156].

Clásicamente se ha pensado que las infecciones víricas podrían facilitar las infecciones bacterianas e incluso potenciar su efecto, pero esto no ha sido demostrado para todas las situaciones [157]. Hay evidencias de que la coinfección del virus de la influenza y *S. aureus* incrementa la gravedad de la enfermedad. La coinfección influenza y *S. aureus* productor de leucocidina de Pantón Valentine (LPV) causa neumonías necrotizantes de elevada mortalidad [158,159]. Las bacterias atípicas *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* en coinfección con otros agentes pudieran tener un curso clínico algo más grave que en infección única [160].

Se ha demostrado sinergia entre el virus de la influenza y *S. pneumoniae* por múltiples mecanismos patogénicos [158]. En un estudio epidemiológico se ha objetivado que la tasa de hospitalización de lactantes menores de un año con infecciones por VRS ha disminuido significativamente en los EE. UU. tras la inmunización con VNC7 a la población. En este estudio se objetiva que la infección por VRS se asocia a un aumento de incidencia de neumonía neumocócica en los menores de 2 años, así como que la gripe aumenta la incidencia de esta neumonía neumocócica en niños de 1 a 2 años [161].

Las coinfecciones virales habían recibido poca atención hasta hace unos años, probablemente debido a la dificultad de la detección de los virus respiratorios anterior a la utilización de las técnicas moleculares. La valoración de las coinfecciones o co-detecciones de más de un virus y su relación con la gravedad del proceso neumónico es un tema difícil de valorar y en el que existen discrepancias. No obstante, parece intuitivo pensar que pueda existir una relación entre la gravedad de la enfermedad, la

coinfección y la carga viral. Probablemente, además, esta supuesta mayor gravedad esté también sujeta a factores medioambientales, genéticos e incluso de cada tipo de coinfección, según las distintas asociaciones virales que pueden producirse [22,162,163]. Un estudio, que incluía pacientes de todas las edades, mostró una tasa de hospitalización por infección respiratoria más elevada en pacientes con detección dual frente a los que se detectaba un único agente, lo que sugiere una gravedad mayor de las infecciones duales [164]. En una revisión sistemática y meta-análisis publicado recientemente, se ha objetivado que la duración del ingreso hospitalario no es diferente en pacientes con coinfecciones frente a los que tienen infección única, pero la mortalidad de pre-escolares, comparándola con la de otras edades, es significativamente superior cuando existe coinfección por más de un virus, aunque esto último ocurrió en un único estudio de los analizados, en el que había un riesgo elevado de sesgos [165]. Otra revisión analizó la gravedad de las coinfecciones en diversos procesos, concluyendo que no había evidencia de su mayor gravedad frente a la infección única en neumonía [166]. En un estudio prospectivo italiano, se encontró que la presencia de más de un virus en menores de 15 años con NAC se asociaba con mayor frecuencia a la presencia de infiltrado alveolar [167]. Por último, en un estudio norteamericano con 2219 pacientes menores de 18 años ingresados por NAC, el 26% tenían coinfección. Cuando la coinfección era virus-bacteria o existía infección única por bacteria tenían mayor gravedad, pero los pacientes con infecciones virales únicas no variaban en su gravedad frente a los que tenían infecciones por más de un virus [168].

En general, la mayoría de los estudios publicados sobre la posible mayor gravedad de las infecciones mixtas tienen muchas limitaciones, en concreto, desconocemos la implicación patogénica de muchos virus y dudamos de ella, como vimos anteriormente, por lo que difícilmente podremos saber qué ocurre cuando se presentan en detección dual. La detección cuantitativa tal vez podría ayudar a esclarecer algo la patogenicidad de las coinfecciones o co-detecciones [92].

Parece lógico pensar que más de un virus, con mecanismos inflamatorios diferentes cada uno de ellos, deberían inducir una respuesta inflamatoria más intensa y una mayor gravedad clínica que un solo virus respiratorio. Sin embargo, no está claro que

esto sea así y, como hemos visto, los hallazgos publicados son controvertidos. Desde el descubrimiento del interferón en 1957 [169] se asume que los distintos virus pueden interferir unos con otros. La infección por virus de un organismo resulta en prevención o inhibición parcial de otra infección vírica dentro del mismo huésped, fenómeno llamado interferencia viral [170]. Los virus pueden interactuar directa o indirectamente, con el resultado de complementación o inhibición de cada uno [171-173], pero en la actualidad se sabe muy poco de las interacciones entre los distintos virus *in vivo* y, presumiblemente, sean muy complejas. El papel de las detecciones virales múltiples tiene, por tanto, que ser clarificado en el futuro, pero, en el momento actual no hay pruebas convincentes de que los pacientes ingresados en un hospital con detecciones virales múltiples tengan un riesgo superior a los que tienen una detección única [92].

En pacientes adultos existe un trabajo de investigación que muestra que la detección de más de un agente microbiano está asociada a una gravedad mayor del proceso de NAC [174].



Tabla 1. Resumen de los estudios etiológicos en NACP publicados en los años 80 y 90 del siglo XX.

Referencia	Paisley <i>et al.</i> [37]	Ausina <i>et al.</i> [134]	Claesson <i>et al.</i> [136]	Nohinek <i>et al.</i> [135]	Korppi <i>et al.</i> [137]	Gendrel <i>et al.</i> [138]
<b>País</b>	EE. UU.	España	Suecia	Finlandia	Finlandia	Francia
<b>Edades</b>	Menores de 5 años	1 mes-15 años	1 mes-15 años	2 meses-15 años	1 mes-15 años	18 meses-13 años
<b>Período</b>	Noviembre1978-junio1979	Octubre1983-septiembre1984	Octubre1982-noviembre1983	Diciembre1987-noviembre1988	Septiembre1981-agosto1982	Junio1992-diciembre1994
<b>Número de pacientes</b>	102	198	323	121	195	104
<b>Comentarios</b>	- Hospitalizados - Documentación con Rx - Incluye IVRB no NAC	- Documentación con Rx - Hospitalizados 19%	-Hospitalizados y ambulantes	- Hospitalizados - Incluye IVRB no NAC	- Hospitalizados - No documentación con Rx en todos	- Hospitalizados y ambulantes
<b>Técnicas diagnósticas</b>	- Sangre: HC - ANF: IF, cultivo, CIE - Orina: antígenos bacterianos - Serología virus - AT: a discreción del médico encargado (12%)	- Sangre: HC - Suero: antígenos bacterianos y anticuerpos bacterianos atípicos y virus. - Orina: antígenos - Espudo, ENF o BAS por broncoscopia: antígenos - LP: cultivo	- Serología bacterias típicas, atípicas y virus - Muestras nasofaríngeas para cultivo de bacterias y antígenos virales - HC en hospitalizados	-Sangre: HC, antígeno Spn -ANF: RNA Mpn, antígenos virales -Orina: antígenos bacterianos -Serología: bacterias típicas, atípicas y virus	- ANF: antígenos virales - Suero: antígenos bacterianos - Orina: antígeno Spn - Serología: bacterias típicas, atípicas y virus	- Sangre: HC - ANF: cultivo e IF virus - Serología: virus y bacterias atípicas - LP: cultivo y aglutinación - Orina: anticuerpos Spn
<b>Tasa de documentación</b>	85%	79,3%	48% (solo serología)	69%	55%	84%
<b>Hallazgos etiológicos</b>	- Virus 75%, VRS el más frecuente - Spn, BT más frecuente - <i>C. trachomatis</i> solo en menores de 3 meses	- Spn: 14,6% - Otros <i>Streptococci</i> : 1% - Hib: 1,5% - Mpn: 39,8%, todos > 3 años - <i>C. pneumoniae</i> : 0,5% - Virus 26%, 2/3 en menores de 3 años	- Mpn 10% (solo en 5-15 años) - VRS 20% - Flu y PIV 6% - ADV 3% - Spn, la bacteria más frecuente	- Bacterias 25%: Hib (17%), Spn (16%), <i>M. catharralis</i> (7%), Mpn (9%) - Virus 25% - Coinfección bacteria virus: 20%	- Virus 35% - VRS 27% - Bacterias 32% - Spn 21% - HINT 9%. Hib 0 - Confección virus-bacteria 16%	- Virus 29% - Spn 12% - Mpn 42% - NAC lobar: 50% Spn; 12.2%, Mpn, 10% virus

EE. UU.: Estados Unidos de Norteamérica. Rx: radiografía de tórax. IVRB: infección de vías respiratorias bajas. NAC: neumonía adquirida en la comunidad. HC: hemocultivo. ANF: aspirado nasofaríngeo. IF: inmunofluorescencia. CIE: contraelectroforesis. AT: aspirado traqueal. ENF: exudado nasofaríngeo. BAS: bronco-aspirado. LP: líquido pleural. Spn: *Streptococcus pneumoniae*. Mpn: *Mycoplasma pneumoniae*. VRS: virus respiratorio sincitial. BT: bacteria típica. Hib: *Haemophilus influenzae* tipo b. Flu: virus de la influenza. PIV: virus parainfluenza. ADV: adenovirus. HINT: *Haemophilus influenzae* no tipable.

Tabla 2A. Resumen de los estudios etiológicos en NACP publicados en 2000-2005.

Referencia	Juven <i>et al.</i> [143]	Drummond <i>et al.</i> [141]	Esposito <i>et al.</i> [139]	Tsolia <i>et al.</i> [142]	Michelow <i>et al.</i> [144]	Don <i>et al.</i> [147]
<b>País</b>	Finlandia	U.K. (Inglaterra)	Italia	Grecia	EE. UU.	Italia
<b>Edades</b>	0,1-17,6 años	0-16 años	2-5 años	5-14 años	2 meses-17 años	0,3-16 años
<b>Período</b>	Enero1993-diciembre1995	Noviembre1996-junio1998	No especificado	12 meses no especificados	Enero1999-marzo2000	Octubre01-diciembre02
<b>Número de pacientes</b>	254	122	196	75	154	101
<b>Comentarios</b>	- Hospitalizados	-Hospitalizados -Diferencian diagnóstico definitivo, probable y posible -5 patrones de Rx	- Hospitalizados - 7 categorías de Rx - Solo Spn, Mpn y Cpn	- Hospitalizados - 25 controles de PCR hRV	- Hospitalizados - Se excluyen BQL	- Hospitalizados y ambulantes - Serología en todos - HC en 35
<b>Técnicas diagnósticas</b>	-Sangre: HC -Serología: virus, Spn, HINT, Mpn, C spp, ASLO -ANF: PCR y cultivo virus	-Sangre: HC, PCR Spn -Serología virus, atípicas, Spn, ASLO -ANF/esputo: IF y cultivo virus, CIE Spn, cultivo bacterias -Orina: CIE Spn	-Serología: Spn, Mpn, Cpn -ANF: PCR Mpn y Cpn	-Sangre: HC -ANF: PCR virus, Mpn y Cpn -Serología: Cpn, Mpn, Spn, HI, Mc	-Sangre: PCR Spn -LP: cultivo (22%) -ANF: IF y cultivo virus -Mantoux -Serología Spn, <i>C. trachomatis</i> , Cpn y virus	- Serología Spn, HI, Mc, Cpn, Mpn y virus
<b>Tasa de documentación</b>	85%	51% (definitivo o probable)	56%	77%	79%	65%
<b>Hallazgos etiológicos</b>	-Virus 62% -Bacterias 53% -Mixta 30% -Virus solo 32% -Bacteria solo 22% -Spn 37% -Mc 2,5% -HINT 8,6% -Mpn 6,7% -Cpn 2,7% -SGA 1,2% -Coinfección 41% -Viral dual 13,8%	-Escasas infecciones duales. -Virus 37% (VRS 65%) -Bacterias 14% (7% SGA, 4% Spn) -Mpn 2%.	-Spn 24,5% -Bacterias atípicas 23,5% (Mpn 15,3%, Cpn 3,1%) -Mixta Mpn-Cpn 5% -Mixta Spn-bacteria atípica 8%	-Virus 65% (hRV 45%) -Bacterias 40% -Spn 7% -Mpn 35% -Cpn 3% -Infección mixta 35% (81% virus-bacteria). -hRV en controles 3,7%	-Bacterias 60% -Spn 73% -Mpn 14% -Cpn 9% -Virus 45% -Virus duales 11% -Mixta virus-bacteria 23%	- Bacteria 44% - Virus 42%, - Mixta virus-bacteria 20%. - Infecciones mixtas más frecuentes en niños menores de 2 años - Mpn el más frecuente en mayores de 2 años - Spn en todos los grupos de edad

U.K.: *United Kingdom*, Reino Unido. EE. UU.: Estados Unidos de América del Norte. Rx: radiografía de tórax. ANF: aspirado nasofaríngeo. Spn: *Streptococcus pneumoniae*. Mpn: *Mycoplasma pneumoniae*. Cpn: *Clamydophila pneumoniae*. hRV: rinovirus. BQL: bronquiolititis. HC: hemocultivo. HINT: *Haemophilus influenzae* no tipable. C spp: *Chlamydia* spp. ASLO: antiestreptolisina O. IF: inmunofluorescencia. CIE: contraimmunoelectroforesis. HI: *Haemophilus influenzae*. Mc: *Moraxella catharralis*. VRS: virus respiratorio sincitial. SGA: *Streptococcus pyogenes*.

Tabla 2B. Resumen de los estudios etiológicos en NACP publicados en 2006-2009.

Referencia	Tajima <i>et al.</i> [146]	Hamano-Haseawa <i>et al.</i> [145]	Cilla <i>et al.</i> [22]	Nascimento-Carvalho <i>et al.</i> [84]	Don <i>et al.</i> [140]	Cevey-Macherel <i>et al.</i> [77]
<b>País</b>	Japón	Japón	España (País Vasco)	Brasil	Italia	Suiza
<b>Edades</b>	1 mes-13 años	0-19 años	1-35 meses	26 días-4,9 años	Mediana 3,6 años	2 meses-5 años (mediana 29 meses)
<b>Período</b>	Octubre2001-septiembre2002	Enero2005-diciembre2006	Noviembre2004-octubre2006	Septiembre2002-mayo2005	Octubre2001-diciembre2002	Marzo2003-diciembre2005
<b>Número de pacientes</b>	157	1700	315	184	125	99
<b>Comentarios</b>	- Hospitalizados	- Solo muestras nasofaríngeas	- Urgencias y hospitalizados - Criterios Rx OMS	- Hospitalizados - No VNC	- Ambulantes y hospitalizados - Excluidos episodios agudos con sibilancias	- Hospitalizados - Excluidos episodios agudos con sibilancias y asmáticos - Criterios Rx OMS
<b>Técnicas diagnósticas</b>	-Sangre: HC -ANF: cultivo virus -Serología: virus, Mpn y Cpn	-RT-PCR en muestras nasofaríngeas para 6 bacterias y 13 virus	-Sangre: HC -ANF: Ag, cultivo y PCR 14 virus -Serología: Mpn, Cpn	- Sangre: HC, PCR Spn - NF: Ag VRS, PIV, Flu y ADV. PCR hRV - Serología: Spn, HI, Mc, Cpn, <i>C. trachomatis</i> , Mpn	-Serología: 9 virus	-Sangre: HC, PCR Spn -ANF: cultivo bacterias y virus; PCR 10 virus, Ag 7 virus -Serología: 7 virus, Mpn. Cpn y Spn
<b>Tasa de documentación</b>	80%	77,4%	70%	78%	53%	85%
<b>Hallazgos etiológicos</b>	-Bacterias 28% -Spn solo 12,1% -HI 8% -Coinfección virus-bacteria: 17,8% -Virus: VRS 50%, FluA 21,4%, PIV 14,3% -Mpn 0,6%, Mpn-BT: 19,7% -Cpn 0	- Bacteria única 32,5% - Bacteria múltiple 1,9% - Bacteria-virus 15,2% - Virus único 25,8% - Virus múltiple 21%	-Spn 2,1% -Mpn 6% -Virus 6,9% -Coinfección: hospitalización más frecuente sin mayor gravedad -Edad menor de 1 año y coinfección viral mayor índice de hospitalización	-Virus 60%, bacteria 42%, mixta 23% -Virus aislado 36%, bacteria aislada 18%. -Rendimiento HC 5% (todos Spn). -Mpn más frecuente en mayores de 2 años - <i>C. trachomatis</i> con algún caso en mayores de 1 año	-Bacteria 69% -Bacteria-virus 31% -Spn 14% -Mixta BT-BAT 5% -BAT 22,4% -Virus solo 17%	-Bacteria-virus 33% -Bacterias total 53% (Spn 46%) -Virus total 67% -Nunca PCR positiva si la serología era negativa - Sin correlación Rx-etiológica

Rx: radiografía de tórax. OMS: Organización Mundial de la Salud. VNC: vacuna conjugada frente a neumococo. HC: hemocultivo. ANF: aspirado nasofaríngeo. Mpn: *Mycoplasma pneumoniae*. Cpn: *Clamydophila pneumoniae*. RT-PCR: PCR a tiempo real. Ag: antígeno. NF: nasofaringe. BT: bacteria típica. BAT: bacteria atípica. Spn: *Streptococcus pneumoniae*. Mc: *Moraxella catharralis*.

Tabla 3A. Resumen de estudios etiológicos en NACP publicados en 2010-2013.

Referencia	Nascimento-Carvalho et al. [24]	O'Callaghan-Gordo et al. [23]	Esposito et al. [150]	Okada et al. [152]	García-García et al. [124]	Elemraid et al. [20]	Nascimento-Carvalho et al. [149]
País	Brasil	Mozambique	Italia	Japón	España (Comunidad de Madrid)	Inglaterra	Brasil
Edades	26 días-4,9 años	Menores de 5 años	1 mes-14 años	1 mes-15 años	Menores de 14 años	0-16 años	5-59 meses
Período	Septiembre2003-marzo2005	Octubre06-septiembre07	2008-2011	Abril2008-abril2009	Septiembre2004-julio2010	Agosto2001-julio2002 y octubre2009-marzo2011	No referido
Número de pacientes	184	835	592	903	884	240/160	25
Comentarios	- Hospitalizados - Incluye asma - Describe la estacionalidad	- Hospitalizados - Criterios OMS, no precisa Rx - Excluidos <i>wheezing</i> - Solo virus	- Solo virus - Hospitalizados y ambulantes - Criterios Rx OMS 2005	- Hospitalizados	- Hospitalizados - Solo virus ANF y HC - Criterios Rx OMS 2005	- Hospitalizados - Etapas: pre/post VNC13	- Hospitalizados - Análisis solo de DPP
Técnicas diagnósticas	-Sangre: HC -ANF: ag o PCR virus -Serología Spn, HINT, Mc, <i>C. trachomatis</i> , Mpn	-Sangre: HC, gota gruesa -Serología VIH -ANF: PCR virus	-ANF: PCR 17 virus -Sangre: HC	-Sangre: PCR Spn, HC -ANF: PCR virus, Spn, HI, Mpn, Cpn, SGA, Lpn -Serología	-Sangre: HC -ANF: PCR 16 virus	-Sangre: HC, PCR Spn -ANF o BAS si IET: • preVNC13: IF 8 virus • postVNC13 PCR 16 virus -Serología: virus, ASLO, Mpn, Cpn, Lpn -LP: cultivo. Ag y PCR Spn postVNC13 - Orina: ag Spn	-Sangre: HC, PCR Spn y hBoV -ANF: ag o PCR virus -LP 33% -Serología: Spn, HINT, Mc, Mpn, Cpn, <i>Simkania negevensis</i> , <i>C. trachomatis</i> , hBoV
Tasa de documentación	78%	47%	73,5%	82%	73,4%	48% preVNC13 61% postVNC13	72%
Resumen hallazgos	-Bacterias 23% -hRV el virus más frecuente	-hRV41%, ADV 21%, VRS 11%,hMPV 8%, Flu 8%, PIV 7%, EV 4% -Coinfección 19% -Mortalidad si VIH 9% -Mortalidad superior en coinfección virus-virus, IBI y VIH	-VRS 32%, hRV 24,3%, hBoV 10%, Flu 10%, hMPV 8%, CoV 6%, EV 3%, ADV 2%, PIV 2% -Coinfección virus-virus 20%. -Coinfección más frecuencia de infiltrado alveolar y/o derrame pleural (OMS 2005)	-Virus: 34% -Coinfección virus-bacteria 17% -Bacterias 22% -Mpn 6%, 32% en mayores de 6 años.	-Virus 73,4% -Coinfección 30% -VRS 42%, hRV 26%, hBoV 18%, hMPV 7%, PIV 7% -Coinfección más hipoxia y <i>wheezing</i> , pero menor estancia y días de oxígeno. -Bacteriemia 0,23%	-PrePCV13 Virus 19% Virus-bacteria 5% VRS 15% Bacterias 24% -PostPCV Virus 31% Virus-bacteria 12% VRS 21% Bacterias 18%	-Bacterias 28% -Virus 50% -Bacteria-virus 22%

OMS: Organización Mundial de la Salud. Rx: radiografía de tórax. ANF: aspirado nasofaríngeo. HC: hemocultivo. Ag: antígeno. Spn: *Streptococcus pneumoniae*. HINT: *Haemophilus influenzae* no tipable. Mc: *Moraxella catharralis*. Mpn: *Mycoplasma pneumoniae*. Cpn: *Chlamydomphila pneumoniae*. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. HI: *Haemophilus influenzae*. SGA: *Streptococcus pyogenes*. Lpn: *Legionella pneumophila*. BAS: broncoaspirado. IET: intubación endotraqueal. VNC13: vacuna neumocócica conjugada de 13 serotipos. DPP: derrame pleural paraneumónico. hRV: rinovirus. ADV: adenovirus. VRS: virus respiratorio sincitial. hMPV: metapneumovirus. Flu: virus de la influenza. PIV: virus parainfluenza. EV: enterovirus. IBI: infección bacteriana invasiva. hBoV: bocavirus. CoV: coronavirus.

Tabla 3B. Resumen de estudios etiológicos en NACP publicados en 2014-2017.

Referencia	Rhedin <i>et al.</i> [80]	Cantais <i>et al.</i> [153]	Jain <i>et al.</i> [10]	Berg <i>et al.</i> [148]	Jiang <i>et al.</i> [106]	Wong-Chew <i>et al.</i> [154]	Jonnalagada <i>et al.</i> [155]
<b>País</b>	Suecia	Francia	EE. UU.	Noruega	China	México	Ecuador
<b>Edades</b>	Menores de 5 años	1 mes-16 años	menores de 18 años	menores de 18 años	1 mes-14 años	1 mes-5 años	2-59 meses
<b>Período</b>	Septiembre2011-enero2012	Noviembre2012-abril2013	Enero2010-junio2012	Enero2012-diciembre2013	Enero a diciembre 2015	Marzo2010-agosto2013	Febrero2008-abril2010
<b>Número de pacientes</b>	209	85	2358	265	846	1404	406
<b>Comentarios</b>	- Urgencias - Casos/controles - Todas las IVRB. No precisa Rx	- Urgencias - Excluidas BQL	- Hospitalizados - Incluye patología de base, la mayoría asma - Rx OMS 2005 - Controles hRV	- Hospitalizados y ambulantes - Rx OMS 2005 - Incluye <i>wheezing</i> - Virus en ANF con valor de corte	- Hospitalizados	- Hospitalizados - Incluye asma e inmunodeficientes - No precisa Rx - 11 hospitales	- Hospitalizados
<b>Técnicas diagnósticas</b>	-ANF: PCR 16 virus	-Sangre: HC -ANF: cultivo bacterias, PCR Cssp, Mpn, Flu, VRS, hMPV, ADV, hBoV, PIV, CoV, hRV/EV -Orina: ag Spn (a decisión del clínico)	-Sangre: HC, PCR Spn, SGA, HI y otros BGN, SA, <i>S. anginosus</i> , <i>S. mitis</i> -ANF: PCR Cpn, Mpn y virus -Serología: ADV, hMPV, Flu, PIV y VRS -LP: cultivo y PCR Spn y SGA. BAS y LBA: cultivo	-Serología Mpn y Cpn, Spn, VRS, PIV, Flu y ADV. -ANF: PCR VRS, Flu, PIV, ADV, hMPV, Mpn y Cpn -Sangre: HC -LP: cultivo y Ag Spn	-ANF: PCR virus, Mpn, Cpn -Sangre: HC -Serología atípicas y virus -LP (si indicado) -LBA (si indicado)	-ANF: PCR virus	-PCR Spn sangre -ANF: PCR virus y atípicas
<b>Tasa de documentación</b>	72%	95%	81%	84%	70%	82%	73%
<b>Resumen hallazgos</b>	-Ingreso 10%, Antibióticos 20% -hRV 47,9%, el más frecuente -Coinfección virus-virus 20% -Croup, bronquitis y asma 88% coinfección virus-virus -NAC virus 58% -Controles: hRV 21,5%, coinfección virus-virus 5%	-Bacterias solo 4,7% -Bacteria-virus 28,2% -Virus solo 62,4%	-Coinfección virus-virus 66% -Coinfección bacteria-bacteria 8% -Coinfección bacteria-virus 7% -VRS 28%, hRV 27% -Spn 4%, SA 1%, SGA 1% -UCIP 21% -Mortalidad menor 1% -Controles sanos: hRV 17%	-Virus 63,4% -Bacterias atípicas 7,9 (solo 1 menor de 5 años) -Bacterias típicas 12,8% -No reciben antibióticos 25%	-VRS 23%, hRV 22% -Mpn 16% -Spn 3% -Coinfección 35%	-VRS 23,2% -EV/RV 16,6% -hMPV 5,5% -PIV 3,6% -Flu 2,2% -ADV 2,2% -CoV 2,2% -hBoV: 0,4% -Coinfección 22,1%	-Bacterias 9,9% -Spn 9,2% -Mpn 0,7% -HI 0 -VRS 39% -hMPV 17% -ADV 15% -PIV 14% -Flu 9,9% -Coinfección 25,6%

EE. UU.: Estados Unidos de Norteamérica. IVRB: infección de vías respiratorias bajas. Rx: radiografía de tórax. BQL: bronquiolititis. OMS: Organización Mundial de la Salud. hRV: rinovirus. ANF: aspirado nasofaríngeo. HC: hemocultivo. Cssp: *Chlamydophila* spp. Mpn: *Mycoplasma pneumoniae*. Flu: virus de la influenza VRS: virus respiratorio sincitial. hMPV: metapneumovirus. ADV: adenovirus. hBoV: bocavirus. PIV: virus parainfluenza. CoV: coronavirus. hRV/EV: rinovirus/enterovirus. Ag: antígeno. Spn: *Streptococcus pneumoniae*. SGA: *Streptococcus pyogenes*. HI: *Haemophilus influenzae*. BGN: bacilos Gram negativos. SA: *Staphylococcus aureus*. Cpn: *Chlamydophila pneumoniae*. LP: líquido pleural. BAS: broncoaspirado. LBA: lavado broncoalveolar. UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátrico s.

## 6. Predicción de la etiología con criterios epidemiológicos, clínicos, radiográficos y analíticos

### 6.1.- La radiografía de tórax en la neumonía adquirida en la comunidad en la edad pediátrica. Escasa unificación de los datos radiográficos y escasa correlación con la etiología

Los patrones clásicos de las distintas imágenes radiográficas de las neumonías en niños son los siguientes:

- Infiltrado alveolar: densidad homogénea difusa que afecta a un lóbulo, segmento o sub-segmento y que significa exudación a esos niveles inferiores de la vía aérea.
- Infiltrado intersticial: reacción inflamatoria de los tejidos peri-bronquiales, que se observa como un patrón irradiante del árbol bronquial, generalmente multifocal.
- Bronconeumonía: neumonía intersticial que afecta a las grandes ramas del árbol bronquial. Se observan densidades lineales paralelas a la trama broncovascular, que obliteran los rebordes claramente definidos de las estructuras vasculares y presentan coalescencia, dibujando pequeñas densidades focales.
- Infiltrado alvéolo-intersticial.

También clásicamente estos distintos patrones se han asociado a diversas etiologías [175]:

- Bacterias típicas: pueden presentar patrón alveolar o bronconeumónico. Un patrón rápidamente progresivo es característico de *S. aureus*.
- Virus: en general presentan patrón intersticial, con zonas radiantes de mayor densidad que se extienden desde las regiones hiliares y siguen un curso paralelo al árbol bronquial, y son, habitualmente, bilaterales.

- Bacterias atípicas: inespecíficas radiográficamente, pudiendo observarse patrones alveolares, intersticiales o mixtos, frecuentemente con adenopatía hilar y rara vez con derrame pleural.

Estos datos clásicos, aunque aún muy utilizados en la práctica clínica habitual, nunca fueron validados en estudios de investigación. En la actualidad se asume que las radiografías de tórax no tienen fiabilidad para distinguir NAC de origen bacteriano o viral, ni tampoco permiten diferenciar entre distintos patógenos, por lo que no tienen un impacto sustancial en las decisiones clínicas [29]. Por este motivo, en los pacientes tratados ambulatoriamente, las radiografías de tórax no se consideran imprescindibles si el diagnóstico de NAC es intensamente sospechado en base a los hallazgos clínicos compatibles con IVRB: fiebre junto a taquipnea y/o hipoxemia y/o trabajo respiratorio. La posibilidad de una “neumonía oculta” también existe, pero solo debería realizarse radiografía de tórax en pacientes con fiebre prolongada sin focalidad infecciosa evidente, aún en ausencia de taquipnea o trabajo respiratorio [29]. En el contexto de pacientes febriles con episodio de *wheezing bronchitis* o crisis de asma solo se detecta un infiltrado sugestivo de neumonía en el 6,9% de los niños sin hipoxemia (definida como saturación transcutánea de oxígeno menor de 92% y en el 20,6% de los que sí la tienen [125]. En general se considera que la presencia de derrame pleural se asocia a infección neumocócica o por otras bacterias típicas, aunque esto es cuestionable, como veremos más adelante. Una infección bacteriana leve puede producir cambios en la imagen poco marcados y, por otra parte, algunas infecciones virales graves pueden producir infiltrados lobares [176].

Un problema de gran relieve que ha impedido la comparación de los estudios realizados en todo el mundo es la subjetividad de la evaluación de la radiografía de tórax. Existe una gran variabilidad entre los distintos observadores en los datos radiográficos utilizados para diagnosticar NAC [9,29]. El mayor consenso se da con la presencia de la clásica consolidación alveolar en comparación con otros datos radiográficos de neumonía [29,177]. El *WHO Vaccine Trial Investigators Radiology Working Group* ha propuesto unos estándares de interpretación de la radiografía de

tórax pediátrica para el diagnóstico de neumonía con propósitos epidemiológicos que incluyen:

- Calidad técnica de la imagen
- Clasificación de hallazgos específicos
- Exposiciones explícitas sobre la interpretación

Los hallazgos radiográficos se resumen en tres posibles conclusiones:

1. **Consolidación *end-point* (que en todo el texto a continuación llamaremos “infiltrado alveolar y/o derrame pleural”)**: una opacidad densa o esponjosa que ocupa una porción o la totalidad de un lóbulo o de todo un pulmón, que puede o no contener broncograma aéreo, o derrame pleural en el espacio pleural lateral.
2. Presencia de “**otros infiltrados**” (**no *end-point***) en ausencia de derrame pleural.
3. Ausencia de consolidación *end-point*, otros infiltrados o derrame pleural.

Con estos estándares y entrenamiento adecuado, se consiguen tasas elevadas de concordancia tanto entre radiólogos como entre clínicos [133]. La utilización generalizada de estas definiciones estándar puede facilitar la comparación de estudios sobre NACP en el futuro. Estos estándares tienen el objetivo principal de que ninguna neumonía bacteriana quede sin ser reconocida. Su objetivo principal es muy sensible a esta detección, aunque su especificidad no es muy elevada. Estos criterios se utilizan cada vez más en la actualidad [10,77,81,124,148,153] y son los recomendados por la OMS para ser utilizados en los estudios de investigación [178].



## **6.2.- Escasa correlación de los datos clínicos, demográficos y epidemiológicos (edad, estacionalidad, gravedad), analíticos (biomarcadores, hematemetría, bioquímica sanguínea) y radiográficos con una etiología definida**

Como se ha referido, las causas principales de NAC en niños pequeños son virus y bacterias. Entre estas últimas, las más frecuentes son *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*. Siempre se ha considerado a *S. pneumoniae* una bacteria típica, es decir, causante de lo que se conoce clásicamente como neumonía típica, caracterizada por el inicio agudo de los síntomas, un posible curso grave, afectación lobar, segmentaria o sub-segmentaria y respuesta rápida a los beta-lactámicos. Por otro lado, *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* se llaman bacterias atípicas, causantes de una forma de NAC de curso lento y benigno, con hallazgos radiográficos de afectación pulmonar intersticial, habitualmente definida como neumonía atípica. Esta visión clásica se ha ido modificando con los años y la clínica, los datos analíticos y las imágenes radiográficas de las neumonías producidas por bacterias típicas o atípicas se solapan [13]. Algo similar ocurre con los virus, pero menos acusadamente.

En la actualidad, la actitud terapéutica inicial ante un niño o adolescente con NAC no se basa en datos microbiológicos, sino en los datos disponibles en los primeros momentos, esto es, en la impresión clínica del médico valorando conjuntamente los datos demográficos, epidemiológicos, clínicos, de laboratorio y radiográficos. No existen reglas de predicción clínica validadas que permitan distinguir la etiología de un proceso neumónico adquirido en la comunidad en un niño. Un guía de este tipo, que conjugara los datos demográficos, epidemiológicos, clínicos, de biomarcadores y los radiográficos, podría ser muy útil para mejorar la práctica clínica y eliminaría lo que es habitual y, en muchas ocasiones innecesario: el uso de antibioterapia en la gran mayoría de los pacientes ingresados por NAC.

La edad es un predictor de la etiología, pues en la mayor parte de las series la edad menor de 48 ó 60 meses se asocia con mayor frecuencia a una etiología viral. La NACP por *M. pneumoniae* clásicamente incide en niños mayores o adolescentes, aunque

algunas publicaciones más recientes indican que también tiene una incidencia significativa en niños menores de 5 años [10,66,128,151].

El dato epidemiológico de la estacionalidad también puede apuntar a determinadas etiologías. En el hemisferio norte, en los climas templados, el VRS se presenta epidémicamente entre los meses de noviembre a abril, el hMPV en algunos lugares se solapa con el VRS y en otros es más tardío, incidiendo al final del invierno y principio de la primavera. En España, el virus de la gripe suele presentar su período epidémico entre diciembre y febrero [25,179]. Entre las bacterias, *S. pneumoniae* en el hemisferio norte ocurre principalmente en dos picos: septiembre-octubre y abril-mayo [180]. *M. pneumoniae* está presente a lo largo de todo el año y, también, con frecuencia, presenta brotes epidémicos cada 3 a 7 años [181].

El estado de inmunización de un paciente determinado puede ayudar a excluir o, por el contrario, a valorar ciertas etiologías. En nuestro medio la NAC por Hib casi ha desaparecido y solo la habremos de tener en cuenta en los niños no vacunados. La generalización de la VNC de 13 serotipos ha disminuido la incidencia de NAC por *S. pneumoniae* [182].

Los datos clínicos de la NAC: fiebre, taquipnea, dificultad para respirar, tos, sibilancias y dolor torácico o abdominal, también tienden a no ser específicos de ninguna etiología. Quizá *M. pneumoniae* pudiera ser la excepción, pues suele asociar dolor torácico con más frecuencia [176,183].

Existen numerosas pruebas analíticas, conocidas como biomarcadores, que se han utilizado para sugerir la etiología de un proceso infeccioso pulmonar y para determinar su gravedad, así como para el diagnóstico diferencial con procesos de causa no infecciosa. Un biomarcador es cualquier molécula que se asocia con un estado fisiológico o patológico determinado. Idealmente, un marcador inflamatorio debería no ser detectado o tener un valor muy bajo en ausencia de inflamación, se debería incrementar conforme se desarrolla el proceso inflamatorio y debería disminuir cuando este se resuelve. Para algunos autores son la pista básica para la sospecha

etiológica de una neumonía [184]. Los primeros biomarcadores son los reactantes de fase aguda: velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT) e interleuquinas. Son más clásicos los valores hematimétricos en sangre periférica (recuento leucocitario, recuento de neutrófilos, recuento de linfocitos, ratio neutrófilos/linfocitos (RNL), volumen plaquetario medio (VPM) y cociente VPM/recuento de plaquetas (VPM/RP). Otras determinaciones bioquímicas, como la albuminemia y la natremia, también pudieran correlacionarse con la etiología y/o la gravedad de una NAC. Recientemente, se han propuesto la presencia de niveles elevados de pro-adenomodulina y de interleuquina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) como marcadores de gravedad en NAC [185]. El uso de biomarcadores, ya aisladamente, o en guías de predicción que combinan también datos clínicos y radiográficos, se ha investigado mucho. Los más explorados, además del recuento leucocitario total y diferencial, han sido la PCR y la PCT.

Se ha dicho que la leucocitosis (por encima de 15.000/ $\mu$ L leucocitos en sangre periférica) junto con la desviación a la izquierda de la fórmula leucocitaria, si se realiza manualmente, sugieren la etiología bacteriana de un proceso neumónico. Este hallazgo tiene una sensibilidad y una especificidad escasas en la distinción de neumonía bacteriana de viral (33 y 60%). De igual manera, el número elevado de neutrófilos en sangre periférica tiene, también para este cometido, escasas sensibilidad (28%) y especificidad (63%), utilizando el valor de corte de 10.000/ $\mu$ L. Solo valores muy elevados de neutrófilos permitirían cierta predicción [186].

Existen otros valores de la hematimetría que también se ha sugerido que pudieran predecir la etiología. Un estudio realizado en 100 menores de 10 años con neumonía o episodio agudo respiratorio con sibilancias encontró que un VPM bajo (inferior a 8,9 fL) se asociaba a la presencia de VRS [187]. Karadag-Oncel *et al.* encontraron valores más bajos de VPM en niños y adolescentes con NAC que en controles sanos, y establecieron un punto de corte en 8,1 fL [188]. Lee *et al.* estudiaron la correlación entre el VPM, el cociente VPM/RP y la RNL en 154 pacientes y otros biomarcadores. Hallaron que los valores bajos de VPM y, particularmente del cociente VPM/RP, así como valores bajos de la RNL se correlacionaban con valores bajos de PCR y de PCT y,

por tanto, que los niveles elevados podrían ser un marcador inflamatorio sugestivo de infección bacteriana [189].

La RNL ha mostrado ser útil en discriminar NAC de origen bacteriano frente a tuberculosis pulmonar, en un país de endemia tuberculosa media, en adultos [190]. También en adultos ha mostrado ser superior, en predicción de gravedad y mala evolución en NAC, a otros marcadores como el recuento leucocitario, el recuento de neutrófilos, el recuento de linfocitos y la PCR [191]. Bekdas *et al.* sugieren que la combinación de la RNL y el cociente PCR/VPM podrían ayudar a distinguir la NAC bacteria de la viral y a predecir las complicaciones [192].

La VSG es un marcador de poca utilidad en la fase aguda de un proceso neumónico para diferenciar las etiologías bacterianas de las virales, tanto por su lento ascenso, como por sus escasas sensibilidad y especificidad. Solo valores por encima de 100 mm/hora podrían tener algún papel en sugerir una causa bacteriana [186].

La PCR, identificada en 1930, se eleva ante la existencia de infección o inflamación de causa no infecciosa, pues la interleuquina-6 (IL-6), la IL-1 $\beta$  y el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (FNT- $\alpha$ ) estimulan su síntesis en el hepatocito. En un trabajo, ya referido con respecto a otros biomarcadores, del año 1997, la determinación de la PCR utilizando como punto de corte 60 mg/L, tenía una sensibilidad del 26% y una especificidad del 83% en la detección de neumonía neumocócica [186]. En la serie finlandesa de Virkki *et al.* se encontró que un valor por encima de 80 mg/L era indicativo de neumonía bacteriana, con una especificidad aceptable (72%), pero con una sensibilidad baja (52%) [176]. Un meta-análisis que analizaba 8 estudios realizados con 1230 niños, establecía el punto de corte sugestivo de etiología bacteriana en 40-60 mg/L, pero el valor predictivo positivo de la prueba era solo del 64% [193]. En un estudio de NAC en niños hospitalizados menores de 5 años, a partir de 60 mg/L de PCR, la sensibilidad para la causa bacteriana era del 88% y la especificidad del 41% [77]. También hay autores que no encuentran ninguna capacidad discriminatoria en la PCR para distinguir NAC viral, por bacterias típicas o por bacterias atípicas [194]. La PCR no puede utilizarse como parámetro diferenciador de la etiología de una NACP. Debe utilizarse

en conjunto con otras determinaciones, pero, en general, existe un cierto acuerdo en que valores por encima 60-80 mg/L, son sugerentes de la posible causa bacteriana del proceso y los valores por encima de 100 mg/L pueden indicar infección bacteriana grave [184,195].

La PCT se sintetiza como respuesta a un proceso infeccioso por dos vías posibles: endotoxinas y/o a través de procitoquinas inflamatorias, como la IL-6, la IL-1 $\beta$  y el FNT- $\alpha$ . La PCT es, en la actualidad, el biomarcador disponible con facilidad en la clínica, que parece tener mayor poder en la discriminación de la causa bacteriana típica de un proceso infeccioso pulmonar de la causa viral o por bacterias atípicas. La elevación de la PCT se relaciona con la etiología bacteriana en numerosos trabajos. Un estudio realizado en España por García-Zarza *et al.* documentaba que un valor igual o superior a 2 ng/mL se relacionaba con NAC bacteriana y un valor inferior a 0,5 ng/mL la descartaba [196]. En NAC existe un cierto consenso en que cifras superiores a 0,5 ng/mL, incluso a 0,25 ng/mL para algún autor, son muy sugestivas de infección bacteriana [184]. Stockmann *et al.*, recientemente, encuentran una relación significativa entre los niveles bajos de PCT (inferiores a 0,25 ng/mL) y la ausencia de riesgo de presentación de neumonía por bacteria típica [197].

Se ha intentado valorar la utilidad de la PCT como criterio orientativo para el inicio de la antibioterapia en los pacientes con NAC. El estudio ProCAP, realizado con 302 pacientes adultos, mostró que el grupo al que se le aplicó el protocolo de antibioterapia guiada por el valor de la PCT recibió menos antibióticos y tuvo un 55% menos días de tratamiento que el grupo estándar [197]. Gilbert *et al.*, también en pacientes adultos, concluyen que la presencia conjunta de la detección de ácidos nucleicos de algún virus y PCT inferior a 0,1 ng/mL podría evitar el uso de antibioterapias innecesarias [198].

Michelow *et al.* investigaron un panel de 15 citoquinas en 55 pacientes pediátricos con NAC. De todas ellas, solo la IL-6 estaba asociada significativamente al aumento del recuento de leucocitos, a niveles elevados de PCT y a radiografía de tórax con el hallazgo de consolidación, pero no se encontró ninguna correlación con la etiología

[144]. Un estudio anterior no había tampoco encontrado una relación entre la causa bacteriana y los niveles de IL-6 [199]. En un estudio realizado en Brasil se encontraron niveles más elevados de IL-6 en la neumonía neumocócica pediátrica que en las neumonías de otras etiologías, ya fueran otras bacterias típicas, atípicas o virus [200].

Tanto la PCR como la PCT, de todos los biomarcadores investigados, parecen ser los más útiles. Unos niveles de PCT por encima de 1,5 ng/mL y de PCR por encima de 100 mg/L se han asociado a neumonía neumocócica con una sensibilidad de 94,4% para PCT y 91,9% para PCR. Ambos, en general, son útiles para confirmar la existencia de infección bacteriana, pero la ausencia de su elevación no la puede excluir. Existe controversia en su utilización. Para algunos, sus valores predictivos positivo y negativo no son lo suficientemente discriminadores para tomar decisiones terapéuticas [201,202], pero, como vimos previamente en adultos y parece ser que también en niños, la utilización de la PCT en las NAC, ha mostrado una disminución de la indicación de antibioterapias innecesarias [197,203].

Existen datos acerca de otros posibles marcadores biológicos que podrían sugerir que la infección en la que se encuentran alterados fuera grave, probablemente de origen bacteriano. La hipoalbuminemia suele hallarse en cualquier infección bacteriana invasiva y es un marcador de mal pronóstico en los niños admitidos en la UCIP, independientemente de la intensidad de la respuesta inflamatoria, de la gravedad clínica y del estado nutricional del paciente [204]. La prealbúmina también ha mostrado ser un posible marcador de gravedad y de diferenciación entre neumonía bacteriana y viral, así como un predictor de la gravedad de un proceso [205]. Davido *et al.*, en una investigación con 119 pacientes adultos con NAC, concluyen que el cociente albúmina/globulina, obtenido tras electroforesis de proteínas podría ser un biomarcador útil para diferenciar neumonía viral de bacteriana [206]. La prueba “ImmunoXpert”, que combina tres proteínas: FNT relacionado con la apoptosis inductor ligando (TRAIL, por su nomenclatura inglesa), proteína-10 inducida por interferón  $\gamma$  (IP-10) y PCR, ha mostrado valor diagnóstico en la diferenciación de infección bacteriana de viral en infecciones respiratorias de vías bajas o en fiebre sin foco en niños de 2 meses a 5 años [207] y también en pacientes de todas las edades en

diversos síndromes infecciosos [208].

Un estudio reciente describe un biomarcador potencial nuevo: una proteína relacionada con la haptoglobina, que muestra un nivel superior en niños con neumonía frente a controles sanos y, además, valores significativamente superiores en pacientes con neumonía por *M. pneumoniae* frente a neumonía de causa viral [209].

En las infecciones virales se pone en marcha una respuesta celular que incluye la producción de interferones tipo I que, entre otras acciones, median la síntesis de la proteína A de resistencia a myxovirus (MxA). La MxA es un marcador de infección viral, al menos de infección por VRS y rotavirus, pero no existe ninguna documentación de su posible utilidad en la NAC [210].

### **6.3.- Revisión de las reglas de predicción publicadas**

Sería deseable, hasta que en el futuro pueda obtenerse un diagnóstico microbiológico rápido de razonable certeza, la obtención de reglas de predicción que combinen datos demográficos, epidemiológicos, clínicos, radiográficos y de biomarcadores que ayuden a orientar al clínico a diferenciar los posibles agentes etiológicos de NACP y a la toma de decisiones terapéuticas.

Se han publicado algunos trabajos que intentan establecer reglas de predicción. Estas investigaciones, en general, adolecen de una microbiología inadecuada o incompleta, por lo que, en el momento actual, no existe ningún estudio validado que pueda establecer la etiología más probable de un proceso y ayude a decidir la antibioterapia empírica, o bien, dé la seguridad razonable al clínico para no utilizarla, sabiendo que se enfrenta a un proceso de etiología viral [176,211]. En una investigación reciente en Noruega, cuyo estudio microbiológico se revisó en un apartado anterior [148], se encontró que la PCR y los recuentos leucocitarios elevados se asociaban con más posibilidad a infección de causa bacteriana. En otro estudio, la PCR elevada y la ausencia de hipoxia (saturación transcutánea de oxígeno inferior a 92%) se asociaban a neumonía por bacteria típica y lo contrario a neumonía viral o por bacteria atípica. En

otro trabajo, la asociación de tres datos clínicos (hipoventilación unilateral, quejido y ausencia de sibilancias), dos bioquímicos (PCR y PCT elevadas) y dos microbiológicos (negatividad del estudio molecular de virus en el ANF y la positividad de la PCR de *S. pneumoniae* en sangre) se asociaban significativamente a la presencia de consolidación pulmonar radiográfica y neumonía complicada [212].



## **7. La neumonía adquirida en la comunidad en la edad pediátrica asociada a los episodios agudos de obstrucción inflamatoria bronquial o crisis de asma.**

El asma es la enfermedad crónica más común de la infancia. Los episodios recurrentes de sibilancias, *recurrent wheezing* en la literatura en idioma inglés, también llamados episodios agudos de obstrucción bronquial, *wheezing bronchitis* o crisis de asma, cuando cumplen determinados criterios, son particularmente frecuentes en niños menores de 5 años. Se asocian con mucha frecuencia a infecciones respiratorias de las vías altas (IVRA) o a infecciones en otras localizaciones del aparato respiratorio. Los episodios agudos de obstrucción bronquial son muy heterogéneos en su origen y no todos ellos en un niño menor de 5 años deben considerarse asma. Las infecciones virales pueden producir sibilancias en los niños pequeños, sin que exista, necesariamente, una enfermedad crónica inflamatoria de la vía aérea pequeña [213]. No se conoce la frecuencia de la coexistencia de una infección del parénquima pulmonar con una exacerbación aguda de asma o un episodio agudo de *wheezing bronchitis* no asmático. En un estudio retrospectivo en 40 hospitales de EE. UU., hasta un 43% de los pacientes entre 4 meses y 18 años ingresados por NAC tenían sibilancias, y esta coexistencia puede asociarse a una mayor variabilidad en la gestión del proceso, prolongación de la estancia hospitalaria e incremento del coste [214]. En otro estudio, la asociación de NAC con crisis de asma era muy escasa (solo 2,2% en niños que no tenían fiebre), aunque su frecuencia era significativa en caso de determinada gravedad en base a la existencia de fiebre, de dolor abdominal o de saturación transcutánea de oxígeno inferior a 92% [125]. No es bien conocida la etiología de las neumonías en estos episodios, aunque, en general, se consideran de probable etiología viral y también posiblemente causadas por bacterias atípicas, particularmente *M. pneumoniae*. Este último microorganismo se ha asociado a los episodios agudos de asma en algún estudio [215]. La guía de la GINA (*Global Strategy for Asthma Management and Prevention*) prácticamente no menciona el problema. Solo indica que, en un episodio agudo de asma la radiografía de tórax no debe realizarse rutinariamente y la antibioterapia, en general, no se recomienda, salvo que exista una evidencia sólida de infección pulmonar: fiebre y esputo purulento o evidencia radiográfica de neumonía [216]. Las guías de la gestión de la NACP de la

*Infectious Diseases Society of America (IDSA), British Thoracic Society (BTS), la guía finlandesa, la de las Sociedades Japonesas de Neumología y de Enfermedades Infecciosas Pediátricas y la de las Sociedades Españolas de Infectología Pediátrica (SEIP) y de Neumología Pediátrica (SENP) no hacen una mención expresa de esta situación particular de las neumonías en niños [29,217,102,26,27,28]. Por tanto, el abordaje de las NAC en niños y adolescentes con un episodio agudo de *wheezing bronchitis* o crisis de asma, sigue las mismas reglas de actuación que el de una neumonía sin esta particularidad. Esto hace pensar, como ocurre en todas las situaciones de la NAC, que existe una posible utilización innecesaria de antibióticos en estos procesos. Se cree que es altamente improbable que en estos pacientes una bacteria típica sea la causa de su proceso infeccioso pulmonar [218].*

## 8. La neumonía adquirida en la comunidad complicada en la edad pediátrica.

Se entiende por neumonía complicada aquella que, a lo largo de su evolución, desarrolla DPP, empiema, necrosis, formación de un absceso, un neumotórax o una fístula broncopleurales [219]. A finales de los años 90 del siglo XX, se apreció un aumento progresivo de estas formas complicadas de NAC, principalmente con DPP. En la década siguiente la elevación de casos de NACC continuó y, tanto la mayor incidencia de DPP como de neumonías necrotizantes, se debían a *S. pneumoniae*. Este cambio epidemiológico tuvo, probablemente, un origen multifactorial, que debía incluir, tanto una emergencia temporal de serotipos con gran agresividad pleuro-pulmonar, lo que venía objetivándose antes de la introducción de la VNC7 en el año 2000 [220], como al desarrollo de un reemplazamiento de serotipos inducido por la vacuna. Los serotipos implicados en este aumento del número de casos de neumonía complicada eran, fundamentalmente el 1, el 3, el 5 y el 19A. Este fenómeno parece haberse detenido, al menos parcialmente, desde la introducción de la VNC13 en el año 2010 [17]. Otros agentes productores de neumonía complicada son el *S. aureus* y el *S. pyogenes*. Ambos son mucho más infrecuentes que *S. pneumoniae*, aunque *S. aureus* ha aumentado discretamente su incidencia en los últimos años, incluyendo las cepas con resistencia a la meticilina y las cepas productoras de ciertos factores de virulencia, como la LPV [26,27,62].

Existen pocos datos de la posible causalidad de agentes microbianos diferentes a las bacterias típicas como productores de DPP y otras formas complicadas de NAC. Las investigaciones etiológicas de las NACC en niños y adolescentes se centran, en general, solo en la búsqueda de bacterias típicas, pero, tanto las bacterias atípicas, como los virus pudieran ser causantes de neumonías complicadas [149,219,221]. En un trabajo reciente, en Polonia, utilizando, además de las técnicas convencionales, pruebas de detección molecular de bacterias típicas, atípicas y virus en el líquido pleural, se objetiva un cambio en el perfil etiológico del considerado clásico. Tanto los virus como las bacterias atípicas, parece que tienen un papel en la etiología de las neumonías con DPP [222]. Está descrito, incluso, un caso de absceso pulmonar por *M. pneumoniae* en un adolescente [223].

## 9. Comentarios finales

En los últimos años se han realizado en el mundo progresos en la salud pública. El número de niños que mueren cada año está descendiendo progresivamente. Sin embargo, la relectura del trabajo de los científicos que investigaban la mayor causa de mortalidad infantil en el mundo, las infecciones agudas del aparato respiratorio, en los años 80 del siglo XX, no nos deja satisfechos, pues estas enfermedades continúan teniendo una incidencia elevada. En aquellos tiempos, la atención a la salud pública de la infancia, a nivel internacional, se enfocaba en la utilización de la terapia de rehidratación oral, la inmunización universal, la promoción de la lactancia materna y el uso de las tablas de crecimiento. En aquellos momentos, los organismos internacionales promotores de la salud global definieron a las infecciones respiratorias agudas como una de las seis áreas de prioridad para la financiación de la investigación y, en una convención que tuvo lugar en 1983, los participantes identificaron tres requisitos relevantes de esta investigación:

- Los estudios debían realizarse en una amplia variedad de países para que fueran representativos de todas las áreas geográficas de los países en vías de desarrollo y que deberían ser estandarizadas para facilitar las comparaciones internacionales.
- Lo primero a investigar debía ser la etiología de las infecciones respiratorias, pues eso sería esencial para la investigación futura en la prevención y en el tratamiento individual de cada caso.
- Los grupos investigadores deberían estar coordinados por un centro que pudiera proporcionar asistencia técnica y control de calidad y que pudiera contribuir a la colaboración activa entre todos los investigadores.

Desde entonces se han realizado investigaciones en infecciones respiratorias en la infancia, muchas en NAC, como se ha descrito en los párrafos precedentes, pero la NACP continúa siendo una causa importante de mortalidad en los países con recursos escasos y de morbilidad e ingreso hospitalario en los países con niveles de vida más altos.

La IDSA ha definido recientemente las áreas de investigación preferente en NAC en niños y adolescentes [29]:

1. Definir la epidemiología de la NAC causada por bacterias tí virus y bacterias atípicas específicas y la enfermedad causada por combinaciones de más de un virus y bacteria en todos los grupos de edad, en los países con uso universal de la VNC y de la vacuna frente a Hib.
2. Definir los factores de riesgo (epidemiológicos, clínicos y de laboratorio) para el fallo respiratorio y la necesidad de hospitalización en el mundo desarrollado.
3. Definir la neumonía leve, moderada y grave para los niños de los países en vías de desarrollo utilizando parámetros clínicos, de laboratorio y oximétricos, que permita una evaluación fiable de las intervenciones que precisa cada grupo.
4. Desarrollar pruebas diagnósticas (en secreciones respiratorias, sangre o tejido respiratorio) que no sean invasivas, pero sí sensibles y específicas, en la documentación de un patógeno o combinación de patógenos.
5. Desarrollar y validar para su uso global criterios de interpretación de la radiografía de tórax en el diagnóstico de NACP.
6. Mejorar la capacidad de conocer las resistencias a antimicrobianos a niveles local, regional y nacional y comunicar estos datos, que pueden afectar las decisiones locales, para seleccionar los antibióticos más adecuados a la dosis apropiada.
7. Desarrollar pruebas diagnósticas, tales como los RFA y otros biomarcadores, que puedan validar una impresión clínica de gravedad de la enfermedad y puedan ser utilizados para valorar la respuesta a la terapia.
8. Recoger y publicar datos sobre la respuesta esperada de la NACP, para cada patógeno, a los agentes antimicrobianos activos.
9. Realizar más estudios sobre el impacto de los tests virales en la evolución de los pacientes y la prescripción de antibióticos, para limitar el uso inapropiado de la antibioterapia.
10. Evaluar el papel de la terapia antimicrobiana para las bacterias atípicas en Pediatría, particularmente en los menores de 5 años.
11. Desarrollar ensayos clínicos que puedan dar información de la dosis mínima de antimicrobianos efectiva y de la mínima duración de la antibioterapia para disminuir el desarrollo de resistencias bacterianas y el riesgo de toxicidad.

12. Desarrollar ensayos clínicos que evalúen el valor de la terapia antimicrobiana combinada en la neumonía grave, incluyendo combinaciones que están diseñadas para disminuir la producción de toxinas de ciertos patógenos, a la vez que también inhiben el crecimiento de las bacterias.
13. Analizar el coste-efectividad de cada intervención diagnóstica y terapéutica para los niños en los países desarrollados.
14. Determinar las mejores técnicas de diagnóstico por imagen para los derrames paraneumónicos que proporcionen una información diagnóstica de alta calidad con la mínima exposición posible a las radiaciones.
15. Determinar qué niños con derrame paraneumónico requieren técnicas de drenaje y cuáles son las más apropiadas para los niños con derrames complicados.
16. Estandarizar la utilización de catéteres de toracostomía con la creación de criterios estándar para su retirada.
17. Determinar la duración apropiada de la terapia antimicrobiana en niños con derrames paraneumónicos complicados.
18. Determinar los criterios requeridos para el alta hospitalaria para los niños que continúan necesitando antibióticos administrados por las vías oral, intravenosa o intramuscular.
19. Identificar y abordar las barreras a los cuidados sanitarios para los niños con NAC.

En los últimos años, técnicas distintas a los cultivos, tales como la amplificación de ácidos nucleicos específicos de distintos virus y bacterias, la serología y la detección de antígenos, se han desarrollado ampliamente. Su uso en investigación ha incrementado significativamente la detección de patógenos en la NACP. La aplicación de las técnicas moleculares ha mostrado resultados prometedores en el rendimiento diagnóstico de la neumonía neumocócica. Las nuevas técnicas hacen posible pensar en un futuro de antibioterapia dirigida, pero no son todavía una realidad y las terapias siguen siendo, mayoritariamente, empíricas [224]



# Justificación del Estudio





La NACP es un proceso de incidencia y morbilidad muy elevadas. En las áreas geográficas con escasos recursos económicos es la causa más importante de mortalidad infantil. La comunidad científica está de acuerdo en que el conocimiento de la etiología de este grupo de enfermedades, con el objetivo de mejorar el uso de la antibioterapia empírica, es un área prioritaria de investigación en salud [3,29].

A pesar de los numerosos estudios existentes, persisten importantes limitaciones para alcanzar el objetivo del traslado de sus conclusiones a la protección de la salud en la infancia y la adolescencia. La mayor parte de los estudios son parciales, y no investigan todas las posibles causas de neumonía. Además, muchos de ellos están realizados con técnicas microbiológicas que no dan certeza del agente causal, aunque se interprete como si la dieran. Tras la revisión de estos estudios, es importante hacer algunas consideraciones.

Existen serias dudas sobre el significado preciso de la detección de los diversos microorganismos posiblemente causantes de las infecciones respiratorias en las muestras biológicas, excluyendo la sangre, el líquido pleural y el tejido pulmonar. Las técnicas convencionales de diagnóstico microbiológico aportan datos insuficientes sobre la etiología de la NACP. Si bien se espera que las nuevas técnicas moleculares, empleadas en los diversos fluidos o tejidos corporales, puedan aumentar la tasa de documentación microbiológica de las NAC, su empleo hasta el momento no ha aclarado aún la relación entre la detección de los microorganismos y la infección pulmonar. A pesar de ello, han contribuido a mejorar el conocimiento de las causas de las NACP, y se confía que han de aportar más datos en el futuro cercano [224].

La epidemiología global, y la particular de nuestro entorno geográfico, no están plenamente establecidas. Se conoce la estacionalidad de algunos agentes infecciosos, pero de manera incompleta. Los estudios realizados en España han investigado principalmente las causas virales, pero hay muy poco documentado sobre la representación de las bacterias, típicas o atípicas.

Los estudios existentes sobre la etiología bacteriana típica tienden a infravalorar su incidencia real, si comparamos sus resultados con los obtenidos a través de investigaciones en las que se utiliza la aspiración del tejido pulmonar. Por otro lado, la frecuencia de infecciones por bacterias atípicas en los menores de 5 años no se ha determinado, al ser escasos los trabajos que investigan este agente en las neumonías en este grupo de edad.

Algunos intentos de reglas de predicción de la etiología en el inicio del proceso de la NACP, sin disponer de los datos microbiológicos, aunque son ampliamente utilizadas para guiar la antibioterapia empírica, no están adecuadamente validadas. Esto se debe a la falta del conocimiento real de la etiología y a un solapamiento en los datos clínicos, analíticos y radiográficos de las diferentes etiologías.

Siguen persistiendo dudas y falta de consenso en algunos aspectos particulares de especial relevancia. Aunque existe un acuerdo general en que las detecciones mixtas y, probablemente, las auténticas coinfecciones por más de un agente microbiano son frecuentes en la NACP, su significación clínica y su gravedad están insuficientemente investigadas. Cuando se ha analizado este problema, las conclusiones no son uniformes. Por otro lado, en los episodios agudos de disnea y sibilancias o en las exacerbaciones asmáticas, coincidentes con infección respiratoria, se cumplen, con frecuencia, los criterios diagnósticos de NAC. Los datos sobre las causas de estas neumonías y su actitud terapéutica son escasos. Finalmente, la etiología de la NACC, particularmente el DPP, en la edad pediátrica, se supone que es bacteriana típica prácticamente en todos los casos y así son gestionados estos procesos. Sin embargo, las causas virales y las bacterias atípicas no se evalúan en la mayor parte de los estudios.

Planteamos el estudio presente con la intención de mejorar el conocimiento en algunos aspectos de la NACP en nuestro medio, con la idea, también, de que puedan ser extrapolados en la medida de lo posible a otras zonas geográficas. Las guías terapéuticas nacionales e internacionales establecen una antibioterapia empírica similar en todas ellas, que pudiera no ser la óptima, al menos en algunos grupos de edad o en pacientes con neumonías complicadas o con episodios agudos de disnea y sibilancias o crisis de asma. Creemos muy importante poder determinar lo que las técnicas microbiológicas clásicas y las moleculares puedan contribuir a mejorar el tratamiento de la NAC en niños y adolescentes. Así mismo, sigue siendo un asunto pendiente intentar conseguir una relación entre los datos demográficos, epidemiológicos, clínicos, radiográficos y de biomarcadores y los datos microbiológicos de certeza o, al menos, de elevada probabilidad. Establecer algún tipo de predicción etiológica, en base a este conjunto de datos, contribuiría al uso apropiado de la antibioterapia, al menos en pacientes de determinados grupos de edad o en los casos de neumonías complicadas o en las asociadas a episodios agudos de obstrucción bronquial o asma.



# Hipótesis



1. La etiología de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en la edad pediátrica, en nuestro medio, puede ser diferente a la de otros países de nuestro entorno.
2. La incidencia de las diversas etiologías de la NAC en todos los grupos de edad pediátrica se puede haber modificado en los años más recientes como consecuencia de cambios en las condiciones epidemiológicas y por el uso de las nuevas técnicas de diagnóstico microbiológico que, junto con las clásicas, están contribuyendo a identificar en mayor profundidad los diversos microorganismos relacionados con la NAC en niños y adolescentes.
3. La detección de los ácidos nucleicos de *Mycoplasma pneumoniae* en muestras nasofaríngeas tiene una elevada correlación con la seroconversión, por lo que puede ser considerada diagnóstica del proceso neumónico.
4. La asociación de la presencia de antígeno de *Streptococcus pneumoniae* en la orina junto a la elevación significativa de algunos biomarcadores puede ser diagnóstico etiológico de NAC por este microorganismo.
5. Las coinfecciones por más de un agente son habituales en nuestro medio y determinan una gravedad mayor del proceso infeccioso que las infecciones únicas.
6. *Mycoplasma pneumoniae* causa NAC en menores de 5 años, en nuestro medio, con frecuencia.
7. Es posible excluir la etiología bacteriana de una NAC en la edad pediátrica mediante la asociación de datos demográficos, epidemiológicos, clínicos, radiográficos y de laboratorio.
8. Es posible también diferenciar la etiología bacteriana típica de la bacteriana atípica mediante la asociación de esos mismos datos.
9. En cualquier edad, la alteración de diversos biomarcadores (proteína C reactiva, procalcitonina, albuminemia y natremia) se asocian a las infecciones pulmonares producidas por bacterias típicas de origen comunitario.





# Objetivos



1. Describir los datos demográficos, epidemiológicos, clínicos, radiográficos, analíticos y de evolución de los pacientes menores de 17 años que precisan ingreso hospitalario para el tratamiento de una neumonía adquirida en la comunidad en nuestro medio y comparar sus diferencias en dos grupos de edad: menores 60 meses frente a los iguales a superiores a esa edad.
2. Analizar la correlación de la presencia de ácidos nucleicos de *Mycoplasma pneumoniae* con la documentación de certeza de infección por este microorganismo.
3. Analizar si la presencia de antigenuria de *Streptococcus pneumoniae* asociada a la elevación de biomarcadores es diagnóstica, con razonable probabilidad, de neumonía por este microorganismo.
4. Describir la etiología de la NAC en niños y adolescentes, gestionada en régimen de ingreso hospitalario, en nuestro medio, con énfasis en la incidencia de coinfecciones por más de un agente.
5. Relacionar la etiología de la NACP con los criterios radiográficos de la OMS.
6. Describir la etiología de certeza o elevado grado de probabilidad de las NACP con derrame pleural paraneumónico.
7. Describir la estacionalidad de los diversos agentes microbianos productores de NAC en la edad pediátrica en nuestro medio.

8. Comparar los factores de riesgo demográficos, epidemiológicos, clínicos, analíticos, radiográficos y de gravedad asociados a la presencia de:
- Bacterias frente a virus
  - Bacterias típicas vs bacterias atípicas, dentro la etiología bacteriana
  - Etiología viral frente a la bacteriana atípica
  - Coinfecciones vs infecciones únicas.
9. Establecer unos modelos de predicción (*scores*) con datos demográficos, epidemiológicos, clínicos, analíticos y radiográficos para conocer los pacientes en los que su proceso infeccioso pulmonar adquirido en la comunidad no está relacionado, casi con certeza o con elevado grado de probabilidad, con una bacteria y, dentro de los considerados de etiología bacteriana, distinguir los causados por bacterias típicas de las causados por bacterias atípicas y contribuir al uso apropiado de la antibioterapia en la NAC en niños y adolescentes.

# Métodos



## **1. Diseño del estudio.**

Al tratarse de un estudio observacional, se utilizan para su comunicación las directrices de la Iniciativa STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) [226,227].

## **2. Contexto.**

Entre el 1 de abril de 2012 y el 31 de marzo de 2015 se incluyeron en el estudio todos los pacientes ingresados en la Planta de Hospitalización Pediátrica (HP) o en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) del Hospital Universitario Ramón y Cajal (HURyC) de Madrid, diagnosticados de Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC). Los pacientes habían acudido a Urgencias espontáneamente o derivados por sus pediatras de cabecera, o bien, ingresaban en la HP trasladados desde otros hospitales, ya diagnosticados del proceso en sus Servicios de Urgencias. En la UCIP los pacientes también ingresaron desde el Servicio de Urgencias o fueron remitidos desde otros hospitales de la Comunidad de Madrid, donde estaban previamente ingresados, ante su empeoramiento, o bien fueron derivados directamente desde sus Servicios de Urgencias o del Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario General de Segovia, si su situación clínica lo requería.

Entre el 1 de febrero de 2014 y el 31 de marzo de 2015, se incluyeron en el estudio los pacientes ingresados en la HP del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Infanta Sofía (HUIS) de San Sebastián de los Reyes (Madrid) con NAC. Los pacientes, de igual manera, habían acudido al Servicio de Urgencias de dicho centro espontáneamente o remitidos por su pediatra de cabecera o fueron derivados para su ingreso tras ser diagnosticados en los Servicios de Urgencias de otros hospitales de la Comunidad de Madrid.



### **3. Participantes.**

#### **3.1.- Criterios de inclusión:**

Se incluyeron pacientes entre 1 mes y 16 años, con imagen en la radiografía de tórax sugestiva de proceso infeccioso pulmonar, según los médicos que los atendían, ingresados para el tratamiento de su proceso en las Plantas de HP del HURyC o del HUIS, o en la UCIP del HURyC. La radiografía de tórax se realizó durante la atención clínica en los Servicios de Urgencias o Plantas de Hospitalización y se admitió, también, si se había realizado dentro de las 48 horas previas o posteriores. Los pacientes con diagnóstico clínico de bronquiolitis aguda, según la definición de McKonnochie [229] y de *recurrent wheezing* o exacerbación asmática, según los criterios de la “*Global Initiative for Asthma*” [216], que se diagnosticaban concomitantemente de NAC, se incluían en el estudio.

#### **3.2.- Criterios de exclusión:**

Se excluyeron de la participación aquellos pacientes con:

- Enfermedad pulmonar crónica, excepto asma.
- Enfermedad cardíaca crónica.
- Hospitalización dentro del mes anterior al ingreso.
- Posibilidad de aspiración de cuerpo extraño o de contenido gástrico.
- Inmunodeficiencia congénita o adquirida.

#### **3.3.- Reclutamiento y consentimiento informado. Aspectos éticos.**

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética para la Investigación Clínica de los hospitales implicados en el estudio. Los participantes fueron reclutados en los Servicios de Urgencias o en las Plantas de HP de los HURyC y HUIS o en la UCIP del HURyC, tras información oral y escrita del estudio a sus responsables legales y la firma del consentimiento informado por parte de estos (Anexo 1). En el caso de pacientes de 12 a 16 años, se realizó también información adaptada a la edad, verbal y escrita, y firma del asentimiento para menores maduros (Anexo 2).

### **3.4.- Recogida de datos.**

Los datos se recogieron en un documento en papel (Anexo 3) y fueron posteriormente trasladados a una hoja *Excel* a la que solo tuvieron acceso los investigadores principales y colaboradores del estudio, para el mantenimiento de la confidencialidad. Varios médicos especialistas en Pediatría se encargaron de la recogida de los datos de la anamnesis y de la exploración física. Un médico especialista en Radiodiagnóstico realizó, de manera ciega y *a posteriori*, la interpretación de las radiografías de tórax para el estudio. El personal de enfermería de los hospitales participantes se encargó de las extracciones analíticas sanguíneas y de la recogida de las muestras microbiológicas, excepto las de líquido pleural, que fueron realizadas por médicos pediatras del área específica de Cuidados Intensivos Pediátricos. Las muestras microbiológicas fueron analizadas por facultativos especialistas en Microbiología.

## **4. Variables.**

### **4.1.- Datos demográficos y epidemiológicos:**

- Estación del año.
- Año del diagnóstico.
- Sexo.
- Edad (en meses).

### **4.2.- Datos recogidos de la anamnesis:**

- Antecedente de asma o de episodios de *recurrent wheezing* asociados a infecciones respiratorias (denominados ambos como asma previo en las partes posteriores del texto).
- Estado de vacunación frente a Hib, *S. pneumoniae* y virus de la gripe. La información se obtuvo a través de la cartilla de salud infantil o del programa HORUS de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

- Antibioterapia previa (últimas dos semanas) a la hospitalización. En caso de haber recibido antibioterapia se especificaron fármaco, dosis, vía de administración y días de administración previos al ingreso.
- Días de evolución de la fiebre, definida por Temperatura (T<sup>a</sup>) axilar igual o superior a 38°C.
- Presencia de tos.
- Presencia de dolor torácico.
- Presencia de dolor abdominal.
- Sensación subjetiva (por el paciente o familiares) de dificultad respiratoria (disnea).
- Presencia de incapacidad para la ingesta de líquidos.

#### **4.3.- Datos recogidos de la exploración física:**

- Temperatura (T<sup>a</sup>) axilar, frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), saturación transcutánea de O<sub>2</sub> (SatO<sub>2</sub>) con FiO<sub>2</sub> de 0,21.
- Estado general según tres categorías: bueno, afectado o malo.
- Trabajo respiratorio: ausente, leve, moderado o intenso.
- Estado clínico de perfusión: normal o alterado.
- Sospecha clínica de deshidratación y estimación de su porcentaje.
- Cianosis central.
- Auscultación pulmonar según la descripción de la tabla a continuación [230]:

Descripción	Término
Intermitente (solo inspiratoria) (sugestiva de condensación lobar o segmentaria)	
- De tono alto, baja amplitud, corta duración	- Crepitantes finos
- De tono grave, amplitud elevada, larga duración	- Crepitantes gruesos
Continua (inspiratoria y espiratoria) (no sugestiva de condensación, “auscultación bronquial”)	
- De tono alto	- Sibilancias
- De tono bajo	- Roncus
Disminución del murmullo vesicular	- Hipoventilación

#### 4.4.- Datos extraídos conjuntamente de la anamnesis y de la exploración física.

a. Estadio de gravedad, según la definición clínica de la OMS [77,132].

	Fiebre <sup>a</sup>	Taquipnea <sup>b</sup>	Trabajo respiratorio	Incapacidad para beber y/o cianosis central
<b>Estadio I (no grave)</b>	<b>+</b>	<b>+</b>		
<b>Estadio II (grave)</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	
<b>Estadio III (muy grave)</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>

<sup>a</sup>Temperatura axilar  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ .

<sup>b</sup>Frecuencia respiratoria > 50/min (2-11 meses); > 40/min (1-4 años), > 20/min (5 años o mayores).

- b. Diagnóstico asociado de bronquiolitis, según la definición de McKonnochie [228].
- c. Diagnóstico asociado de crisis de asma con caracterización de su intensidad (leve, moderada, grave).

#### 4.5.- Datos radiográficos:

Se realizó una radiografía de tórax pósterio-anterior a todos los pacientes. A criterio del médico que atendía al paciente, podía realizarse también en proyección lateral. La radiografía se realizó el día del ingreso o en las 48 horas previas o posteriores a este.

La interpretación de la radiografía se realizó siguiendo los estándares del “*WHO Vaccine Trial Investigators Radiology Working Group*” de 2005 [133], por un médico especialista en Radiodiagnóstico, que no conocía ningún dato demográfico, epidemiológico, clínico, analítico ni microbiológico de los pacientes. La lectura se realizó *a posteriori*, sin que su interpretación supusiera ningún cambio en la gestión del proceso del paciente. En estos estándares se establecen (Tabla 4):

- La calidad de la imagen.
- Los hallazgos radiográficos.
- Conclusiones:
  - “Infiltrado alveolar y/o derrame pleural”.
  - “Otros infiltrados”.
  - Ausencia de datos patológicos.

Tabla 4. Hallazgos radiográficos y sus definiciones según los criterios del *WHO Vaccine Trial Investigators Radiology Working Group* de 2005 [133].

	Hallazgo	Definición
Calidad de la imagen	<i>Ininterpretable</i>	No puede identificarse el <i>primary end-point</i> (consolidación y otros infiltrados) sin imágenes adicionales
	<i>Sub-óptima</i>	Permite la identificación del <i>primary end-point</i> , pero no de otros infiltrados
	<i>Adecuada</i>	Permite una identificación fiable de consolidación alveolar y otros infiltrados
Clasificación de los hallazgos	<i>Patología significativa</i>	Consolidación, infiltrado o derrame
	<i>Consolidación "end-point"</i>	Una opacidad densa o esponjosa ( <i>fluffy</i> ) que ocupa una porción o la totalidad de un lóbulo o de todo un pulmón, que puede o no contener broncograma aéreo
	<i>Otros infiltrados (no end-point)</i>	Densidades lineales y desiguales (infiltrado intersticial) en un patrón de encaje afectando ambos pulmones, presentando engrosamiento peribronquial y áreas múltiples de atelectasia. Incluye también infiltrados desiguales menores que no tienen la magnitud suficiente para constituir el <i>primary end-point</i> de consolidación, y pequeñas áreas de atelectasias que en niños pueden ser difíciles de distinguir de la consolidación
	<i>Derrame pleural</i>	Presencia de líquido en el espacio pleural lateral entre el pulmón y la pared torácica. En la mayoría de los casos, esto se verá en el ángulo costo-frénico o como una lámina de fluido adyacente a la pared lateral del tórax. Esto no incluye líquido visto en las cisuras horizontal u oblicua
Conclusiones	<i>Neumonía primary end-point ("infiltrado alveolar y/o derrame pleural")</i>	Presencia de consolidación <i>end-point</i> (como está definida arriba) o derrame pleural en el espacio pleural lateral (y no en las cisuras menor u oblicua) y que está espacialmente asociado con un infiltrado parenquimatoso pulmonar (incluyendo "otros infiltrados"), o si el derrame oblitera lo suficiente del hemitórax para ocultar una opacidad
	<i>"Otros infiltrados"</i>	Presencia de otros infiltrados ( <i>no end-point</i> ) como se define más arriba en ausencia de derrame pleural
	<i>Ni consolidación ni infiltrado ni derrame pleural</i>	Ausencia de consolidación <i>end-point</i> , otros infiltrados o derrame pleural

**4.6.- Datos de laboratorio.** Todos ellos obtenidos en el momento del diagnóstico, admitiéndose también los obtenidos en las 24 horas previas:

**4.6.1.- Hemograma en sangre periférica**

- Leucocitos totales
- Neutrófilos totales (NT).
- Linfocitos totales (LT).
- Ratio NT/LT (RNL).
- Recuento plaquetario (RP).
- Volumen plaquetario medio (VPM).
- Ratio VPM/RP.

**4.6.2.-Datos bioquímicos sanguíneos, urinarios y biomarcadores inflamatorios**

- Uremia.
- Natremia.
- Natriuria.
- Excreción fraccional de sodio (EFNa).
- Albuminemia.
- Proteína C reactiva (PCR).
- Procalcitonina (PCT).
- Ratio PCR/VPM.

**4.7.- Estudio microbiológico**

**A. Técnicas microbiológicas realizadas**

**A.1.- Detecciones moleculares.** Para la extracción del material genético (ADN y ARN) de las muestras clínicas, se empleó el sistema automatizado EasyMag (Biomérieux®) basado en partículas magnéticas. Los eluidos obtenidos se mantuvieron a -80°C hasta el procesamiento de las muestras. Los agentes estudiados se detallan a continuación:

- PCR multiplex de 16 virus respiratorios en aspirado o exudado nasofaríngeos. Se emplearon los sistemas comerciales xTAG® RESPIRATORY VIRAL PANEL FAST v1 (Luminex corp.) y CLART Pneumovir (Genomica SAU, España). Los virus detectados por estas técnicas son: VRS, hMPV, PIV (1, 2, 3 y 4), influenza (A y B), hBoV, ADV, hMPV, CoV (229E, OC43, NL63 y HKU12), EV y hRV.
- PCR de *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* en aspirado o exudado nasofaríngeos mediante MYCH Real Cycloer-BIO-RAD CFX96 (Progenie Molecular). Este sistema permite la detección cualitativa por PCR a tiempo real del ADN de *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* en muestras clínicas.
- PCR de *Chlamydia trachomatis*, en menores de 3 meses exclusivamente, en aspirado o exudado nasofaríngeo. Se empleó el sistema BD ProbeTec™ ET *Chlamydia trachomatis* (Becton Dickinson®), basado en amplificación isotérmica.
- PCR *Streptococcus pneumoniae* en sangre periférica, antes del inicio de la antibioterapia en el Hospital. Se empleó una PCR basada en el protocolo previamente publicado por Azzari C *et al.* [231], basado en la amplificación del gen *lytA*.

En todos los ensayos moleculares se incluyó un control interno de extracción-amplificación para detectar falsos negativos por inhibición de la PCR.

Las muestras de secreciones respiratorias fueron recogidas entre el momento del ingreso y las 72 horas siguientes.

#### **A.2.- Otras determinaciones**

- Antígeno de *S. pneumoniae* en orina (Alere BinaxNow®, *S. pneumoniae* Antigen), realizado entre el momento del ingreso y las 72 horas posteriores.

- Uno o dos hemocultivos, antes del inicio de la antibioterapia en el Hospital.
- Serología para *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *L. pneumophila* (1ª muestra recogida al ingreso del paciente o en los 4 días posteriores y 2ª entre 14 y 28 días después de la primera).

La técnica empleada fue un análisis de inmuno-enzimo-ensayo (ELISA) en placas de 96 pocillos, automatizados sobre plataforma DYNEX y según protocolos de las casas manufactureras:

- VIRCELL:
  - Detección de anticuerpos IgG e IgM a *C. pneumoniae*.
  - Detección de anticuerpos IgG a *M. pneumoniae*.
- TRINITY BIOTECH:
  - Detección de anticuerpos IgG + IgM (anticuerpos totales) a *L. pneumophila* serogrupos 1-6.
- PALEX MEDICAL:
  - Detección de anticuerpos IgM a *M. pneumoniae*.

- En caso de realización de toracocentesis, en cualquier momento de la evolución del paciente, se realizaron tinción de Gram, cultivo en aerobiosis y antígeno de *S. pneumoniae* (Alere BinaxNow®, *S. pneumoniae* Antigen) en el líquido pleural.

## **B. Interpretación de los estudios microbiológicos**

Se realizó un análisis de la correlación entre la presencia de ácidos nucleicos de *M. pneumoniae* en exudado o aspirado nasofaríngeos y su seroconversión para documentar si su presencia en los primeros podría ser diagnóstica de NAC por este microorganismo. Asimismo, se analizó si la asociación de la antigenuria de *S. pneumoniae* con la presencia de PCR superior a 100 mg/L y/o de PCT superior a 1,5 ng/mL, era diagnóstico de alta probabilidad de infección neumocócica.

### **Se consideró diagnóstico microbiológico de certeza**



- Al crecimiento en sangre de una bacteria productora habitual de NAC, considerándose contaminantes a *Streptococcus viridans* y a *Staphylococcus epidermidis*.
- A la detección de ácidos nucleicos de *S. pneumoniae* en sangre periférica.
- A la seroconversión o elevación superior a 4 veces del título de anticuerpos de las bacterias atípicas.
- Al crecimiento de una bacteria habitualmente productora de NAC en el líquido pleural.
- A la detección de antígeno de *S. pneumoniae* en el líquido pleural.

### **Se consideró diagnóstico microbiológico de elevada probabilidad**

- A la detección de material genético de *M. pneumoniae* o *C. pneumoniae* en exudado nasofaríngeo. Se consideró de esta manera tras la revisión de la literatura y el análisis realizado dentro de este estudio y que se describirá en el apartado de resultados.
- A la presencia de material genético en exudado o aspirado nasofaríngeos de VRS, hMPV, influenza A y B y PIV 1, 2, 3 y 4. La presencia de ADV, hBoV, CoV, EV y hRV no se consideraron diagnósticos etiológicos de elevada probabilidad del proceso neumónico en estudio.

Se realizó, en primer lugar, la descripción de todos los diagnósticos de certeza y, a continuación, la de todos los microorganismos detectados, independientemente de su consideración sobre si eran agentes etiológicos ciertos o probables del proceso neumónico, incluyendo la presencia de detecciones mixtas.

**A continuación, se describieron los agentes etiológicos considerados de certeza o de elevada probabilidad, incluyendo las coinfecciones. Los análisis posteriores fueron realizados exclusivamente en este último grupo de pacientes.**

#### **4.8.- Variables de la evolución de los pacientes**

Se realizaron el tratamiento antibiótico, otras exploraciones complementarias y la terapia de soporte a criterio de los médicos encargados, basados en las guías de las *Pediatric Infectious Diseases Society* (PIDS) y de la *Infectious Disease Society of America* (IDSA) [29], del *Community Acquired Pneumonia Guideline Group* de la *British Thoracic Society* (BTS) [9] y de las Sociades Españolas de Infectología y Neumología pediátricas [26,27].

Se recogieron los siguientes datos:

- Presencia de neumonía complicada:
  - Derrame pleural paraneumónico, de acuerdo con las definiciones de Ham y Light [186]:
    - Derrame pleural simple (DPS).
    - Derrame pleural complicado (DPC).
    - Empiema.
  - Neumonía necrotizante.
  - Absceso pulmonar.
- Días de fiebre (T<sup>a</sup> superior a 37,5°C axilar).
- Necesidad de ingreso en la UCIP.
- Días de oxigenoterapia.
- Necesidad de oxigenoterapia con alto flujo de oxígeno (OAF).
- Necesidad de ventilación mecánica no invasiva (VMNI).
- Necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI).
- Presencia de sepsis grave o shock séptico según los criterios internacionales establecidos el año 2005 [232].
- Días de antibiótico IV.
- Días de antibiótico oral.
- Días totales de antibiótico.
- Días de estancia hospitalaria.

- Tratamiento local del DPP:
  - Ninguno.
  - Tubo de drenaje pleural.
  - Tubo de drenaje pleural y fibrinolítico local (uroquinasa).

#### **4.9.- Sesgos**

Existe un sesgo de selección hacia las neumonías más graves, al tratarse de pacientes que estaban hospitalizados. Como ocurre en la mayor parte de los estudios etiológicos de NACP, los datos son solo valorables para esta población de niños y adolescentes con NAC.

Pudo existir alguna diferencia en la actuación de los diversos médicos que atendían a los pacientes en los Servicios de Urgencia, pues los criterios de ingreso hospitalarios pueden estar sujetos a algún grado de subjetividad. Estos criterios de ingreso utilizados en las dos instituciones participantes fueron:

- Edad menor de 6 meses y valoración en menores de 12 meses.
- Imposibilidad para la alimentación.
- Deshidratación y/o trastornos hidro-electrolíticos.
- Signos evidentes de gravedad: inestabilidad hemodinámica, insuficiencia respiratoria, SatO<sub>2</sub> igual o menor a 92% con FiO<sub>2</sub> 0,21, alteración del nivel de consciencia, apnea.
- Complicaciones pulmonares: DPP, necrosis, absceso.
- Afectación multifocal en la NAC típica.
- Patrón intersticial grave.
- Sospecha de *S. aureus* u otro microorganismo no habitual.
- Falta de respuesta al tratamiento antibiótico oral en 48-72 horas.
- Ansiedad familiar o mala adherencia al tratamiento.

#### **4.10.- Análisis estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra en el que las variables categóricas se presentaron como distribuciones de frecuencia, tanto absolutas como relativas. Las variables continuas que cumplieran la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov se expresaron como media y desviaciones estándar. Las variables no paramétricas que no eran asimilables a una distribución normal se expresaron como mediana y rangos intercuartílicos (RIQ).

Para evaluar las diferencias en las variables categóricas, se empleó la prueba del  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher, si el número de datos era igual o inferior a 5. Las variables continuas con una distribución normal fueron analizadas con la prueba t de Student y aquellas sin distribución normal, con el U test de Mann-Whitney. Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales. Se consideraron significativos todos los valores  $P \leq 0,05$ . Para evaluar la asociación de las diferentes variables con los factores de riesgo, se utilizaron los riesgos relativos (RR) con intervalo de confianza (IC) del 95%. Se realizó un análisis de regresión logística tanto univariante como multivariante. Para la evaluación de los factores de riesgo independientes en el análisis multivariante, se incluyeron todas las variables asociadas con un riesgo significativo en el análisis univariante. Se utilizó un nivel de significación de 0,25 en el análisis univariante para incluir variables en el modelo de regresión logística multivariante.

Se diseñaron dos *scores*, puntuando cada variable según la diferente magnitud de su riesgo relativo y la ponderación de su nivel de significación con respecto a su asociación a etiología viral, bacteriana típica o bacteriana atípica. Se realizó un análisis ROC para establecer la sensibilidad y la especificidad de los diferentes puntos de los *scores*. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 19.1 (SAS Institute, IBM Inc, USA).

## 5. Anexos

### Anexo 1

Hoja de información para los responsables legales de los pacientes y consentimiento informado.

## HOJA DE INFORMACIÓN

### **TITULO DEL ESTUDIO: Etiología de la Neumonía Adquirida en la Comunidad en niños hospitalizados.**

La neumonía adquirida en la comunidad es una enfermedad frecuente en la infancia. Está causada por una gran diversidad de agentes infecciosos, ya sean virus, bacterias o, en ocasiones, ambos. En la actualidad los médicos sabemos con certeza la causa de una neumonía en un porcentaje pequeño de casos. Los tratamientos que ponemos ante este diagnóstico se basan en la conjunción de datos clínicos, de radiografías y análisis de sangre, orina o secreciones respiratorias, de acuerdo a guías locales, nacionales e internacionales, todas ellas basadas en estudios realizados en un número escaso de pacientes. Para realizar un tratamiento óptimo, nuestro objetivo sería conocer la naturaleza exacta del agente o de los agentes infecciosos causantes. Esto se consigue en pocas ocasiones pues no se realizan todos los análisis posibles, ya sea porque no disponemos de ellos en nuestros centros, o por criterios económicos.

En nuestro hospital estamos realizando un estudio diagnóstico muy amplio de manera temporal. El estudio tiene como objetivo conocer las causas exactas de la neumonía en niños en nuestro medio. Los análisis se realizan sistemáticamente en muestras de sangre, de orina y de secreciones respiratorias. Los análisis que realizamos en estas muestras son más numerosos de lo habitual. No se realiza ninguna intervención terapéutica experimental y se sigue el tratamiento que se realiza habitualmente en estos pacientes. La investigación es exclusiva en las pruebas diagnósticas.

Al ingreso se realizan las extracciones de sangre y recogida de orina indicadas rutinariamente, aunque estudiando más parámetros de los habituales. En los primeros días del ingreso se realiza sistemáticamente una toma de muestras respiratorias para investigar la presencia de virus o bacterias en el aparato respiratorio que, aunque puede suponer una pequeña molestia para el paciente, no tiene consecuencias para el niño, pues en este tipo de recogida de muestras no existe riesgo de complicaciones. Entre los 14 y 28 días del ingreso se realizará una extracción de sangre para la valoración general de la situación del paciente y el estudio de ciertos agentes causantes. Esta muestra es habitual, aunque no sistemática en la práctica, pero en este estudio se realizará en todos los casos.

Las muestras tomadas serán almacenadas durante el tiempo de dure el proyecto en el Servicio de Microbiología de nuestro centro del que es responsable el Dr. Rafael Cantón, Jefe de Servicio del mismo, durante el tiempo necesario para la realización de los análisis y alguna, si es necesario, se enviará al Centro Nacional de Microbiología siguiendo los cauces habituales. Una vez finalizado el estudio, las muestras biológicas obtenidas serán destruidas. Se garantiza que las muestras biológicas no se emplearán para fines distintos de los explicados en el estudio y no serán utilizadas en estudios genéticos.

El participante en el estudio puede resultar beneficiado de los resultados de la investigación pues podrá ser informado de su diagnóstico en el caso de llegar a él y realizar un tratamiento antibiótico específico dirigido a la bacteria causante o la retirada de este tratamiento si las pruebas descartan la causa bacteriana. Además, el conocimiento de los resultados nos puede ayudar a mejorar los tratamientos a otros niños con neumonía en el futuro.

Los datos personales y de la historia clínica se incorporarán a una base de datos. Todos estos datos y los de laboratorio serán tratados con la más absoluta confidencialidad. Solo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el estudio serán objeto de comprobación. Esta comprobación se hará en la medida de lo posible en presencia del Investigador Principal/Investigadores Colaboradores, responsables de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el ensayo clínico. Los datos recogidos para el estudio estarán encriptados, identificados mediante un código y solo el investigador principal o colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. El tratamiento de los datos se hará con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal y si además se transmiten datos a terceros se hará según lo establecido en la mencionada Normativa y el **RD 1720/2007**. El paciente tiene derecho de acceso, rectificación y cancelación de sus datos en cualquier momento.

Si el paciente y/o sus responsables legales dan su consentimiento, las muestras recogidas serán procesadas para este estudio del que el investigador responsable es el Dr. Enrique Otheo de Tejada, del Servicio de Pediatría, en colaboración con otros médicos de dicho servicio y de facultativos del Servicio de Microbiología del Hospital Ramón y Cajal.

El estudio está financiado por el Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria. Respeta en todos sus extremos los principios fundamentales de la Declaración de Helsinki, del Convenio del Consejo de Europa relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina, y cumple los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, de la protección de datos de carácter personal, y de la bioética. No tiene ánimo de lucro.

La participación en el estudio es totalmente voluntaria. Si el paciente y/o sus responsables legales deciden no participar, los análisis sobre las muestras recogidas serán los rutinarios en el hospital antes del inicio de este estudio. Si decide participar, también puede retirarse del mismo en cualquier momento, en caso de solicitarlo, con la posibilidad de que sus datos personales sean eliminados del mismo, sin que ello suponga ninguna consecuencia.

**RESPONSABLE DEL ESTUDIO Y CONTACTO:** Dr. Enrique Otheo de Tejada, 913368774, 913368475, [enrique.otho@gmail.com](mailto:enrique.otho@gmail.com)

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

***ESTUDIO: Etiología de la Neumonía Adquirida en la Comunidad en niños hospitalizados.***

Yo, (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación (en mayores de 17 años) o la participación de mi hijo/a es voluntaria

Comprendo que podemos retirarnos del estudio:

1º en cualquier momento

2º sin tener que dar explicaciones.

3º sin que esto repercuta en mi atención o en la de mi familia.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

NOMBRE Y FIRMA DEL RESPONSABLE (MADRE, PADRE O TUTOR LEGAL):

DNI:

FIRMA

FECHA (fechado por madre, padre o tutor legal):

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR:

DNI:

FIRMA

FECHA:

## **Anexo 2.**

Hoja de información para el menor maduro (12 -17 años) y asentimiento informado.

### **HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL MENOR MADURO**

#### **TITULO DEL ESTUDIO: Etiología de la Neumonía Adquirida en la Comunidad en niños hospitalizados.**

Queremos proponerte participar en un estudio sobre la enfermedad que tienes, neumonía adquirida en la comunidad, una infección en el pulmón. Esta enfermedad puede estar causada por uno o más microorganismos (virus o bacterias). En la actualidad los médicos sabemos con certeza la causa de tu enfermedad en un porcentaje pequeño de casos. Los tratamientos que ponemos ante este diagnóstico se basan en la conjunción de datos clínicos, de radiografías y de análisis de sangre, orina o secreciones respiratorias (mocos). Nosotros, en este estudio, pretendemos averiguar la causa exacta de tu infección en el pulmón, para poder realizar el mejor tratamiento en el futuro.

Para averiguar las causas tenemos que hacer análisis de sangre, orina y secreciones respiratorias. Algunos de ellos los hacemos siempre, porque son imprescindibles para ponerte tratamiento. Lo que te proponemos es hacer algunos más para estudiar tu enfermedad de manera más completa. El tratamiento que recibirás será el mismo participes o no en el estudio. No hay ningún tratamiento que vayamos a probar.

Al ingreso te haremos un análisis de sangre y otro de orina que hacemos siempre, aunque no participes en el estudio. Otras pruebas no las hacemos siempre y las haremos solo si tú estás de acuerdo:

- Durante los primeros días haríamos una toma de muestras respiratorias (mocos o raspados en la garganta) que no hacemos siempre y que pueden ser una pequeña molestia para ti, aunque no es peligroso.
- Entre los 14 y 28 días del ingreso haríamos otro análisis de sangre para ver como estás y estudiar más completamente los virus y las bacterias. Esto puede suponer un pinchazo, que muchas veces es obligado hacerlo y otras, no. Si tú estás de acuerdo lo haremos siempre.
- El resto de pruebas y el tratamiento que tengamos que hacerte dependerá de cómo vaya tu enfermedad y no tiene que ver con el estudio.

Las muestras para las pruebas serán almacenadas en el Servicio de Microbiología de nuestro centro del que es responsable el Dr. Rafael Cantón, Jefe de Servicio del mismo, durante el tiempo necesario para la realización de los análisis y alguna, si es necesario, se enviará al Centro Nacional de Microbiología. No se conservarán posteriormente para otros estudios distintos a los que te hemos explicado. El conocimiento de los resultados te beneficiará a ti, pero también nos puede ayudar a mejorar los tratamientos a otros niños con neumonía en el futuro.

Todos tus datos serán tratados con confidencialidad absoluta. El estudio cumple con todas las normativas legales.

La participación en el estudio es totalmente voluntaria. Si decides no participar, los análisis serán los habituales, es decir, los necesarios para saber lo mejor posible lo que te pasa y como curarlo. Si, de acuerdo con tu madre y tu padre, decides participar, también puedes retirarte en cualquier momento, en caso de solicitarlo, sin que ello suponga ninguna consecuencia para tu tratamiento.

**RESPONSABLE DEL ESTUDIO Y CONTACTO: Dr. Enrique Otheo de Tejada, 913368774, 913368475,**



**ASENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO DEL MENOR MADURO**

Yo, (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º cuando quiera

2º sin tener que dar explicaciones.

3º sin que esto repercuta en mi atención o en la de mi familia.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

NOMBRE Y FIRMA DEL PARTICIPANTE (MENOR MADURO)

DNI

FIRMA

FECHA (FECHADO POR EL PARTICIPANTE)

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR

DNI

FIRMA

FECHA

## ETIOLOGÍA DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (NAC) EN NIÑOS HOSPITALIZADOS

**Nombre del Hospital:**

**Nº Paciente:**

**Nº historia clínica:**

**Nombre del paciente:**

**Fecha de nacimiento:**

**Día del ingreso:**

**Fecha de Alta Hospitalaria:**

---

**Sexo:**

**Edad al ingreso (meses):**

**País de nacimiento:**

**Origen étnico:**

- 1 Europa y Medio Oriente
- 2 América
- 3 Oceanía
- 4 Asia oriental y del sudeste
- 5 África subsahariana
- 6 India

**Área sanitaria CM o provincia:**

## DATOS DE LA HISTORIA CLÍNICA

1. Motivo inicial de consulta
2. Estado de vacunación (número de dosis) frente a
  - *Hib*
  - *S. pneumoniae*
  - Influenza
3. Antibioterapia previa a la hospitalización: SÍ / NO
  - Fármaco:
  - Dosis diaria:
  - Días de antibiótico:
4. Fiebre: SÍ / NO
5. Días de evolución de la fiebre:
6. Tos: SÍ / NO
7. Dolor torácico: SÍ / NO
8. Dolor abdominal: SÍ / NO
9. Sensación subjetiva de dificultad respiratoria (disnea): SÍ / NO
10. Vómitos: SÍ / NO
11. Incapacidad para la ingesta: SÍ / NO

## DATOS DE LA PRIMERA EXPLORACIÓN FÍSICA

1. **Peso:**
2. **Talla:**                    **DS Talla:**
3. **IMC:**                    **DS IMC:**
4. **Temperatura:**
5. **Frecuencia cardíaca:**
6. **Frecuencia respiratoria:**
7. **TAS/TAD**
8. **TA < P3: SÍ / NO**
9. **Saturación tc O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub> 0,21):**
10. **Estado general: bueno/afectado/malo**
11. **Aleteo nasal: SÍ / NO**
12. **Retracción costal: No/leve/moderada/grave**
13. **Retracción subcostal: No/leve/moderada/grave**
14. **Estado clínico de perfusión: normal/regular/malo**
15. **Estado de consciencia (Glasgow):**
16. **Porcentaje de deshidratación (0 si bien hidratado):**
17. **Auscultación pulmonar:**

<b>Crepitantes finos</b>		<b>Localización</b>	
<b>Crepitantes gruesos</b>		<b>Localización</b>	
<b>Sibilancias</b>		<b>Localización</b>	
<b>Roncus</b>		<b>Localización</b>	
<b>Hipoventilación</b>		<b>Localización</b>	

## OTROS DATOS AL DIAGNÓSTICO

### Estadio OMS:

	Fiebre <sup>a</sup>	Taquipnea <sup>b</sup>	Trabajo respiratorio	Incapacidad para beber y/o cianosis central
Estadio I (no grave)	+	+		
Estadio II (grave)	+	+	+	
Estadio III (muy grave)	+	+	+	+

<sup>a</sup> T<sup>ax</sup> axilar ≥ 38°C.

<sup>b</sup> Frecuencia respiratoria > 50/min (2-11 meses);. > 40/min (1-5 años), > 20/min (mayores de 5 años).

### Crisis de asma: No/leve/moderada/grave

**HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS (ADJUNTAR IMAGEN O IMÁGENES DE LA RADIOGRAFÍA DEL DIAGNÓSTICO). Descripción libre:**

## DATOS DE LABORATORIO AL DIAGNÓSTICO

Hb (g/dL)	
VCM (fL)	
Plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	
VPM (fL)	
Leucocitos (/mm <sup>3</sup> )	
Neutrófilos (/mm <sup>3</sup> )	
Linfocitos (/mm <sup>3</sup> )	
Monocitos (/mm <sup>3</sup> )	
Eosinófilos (/mm <sup>3</sup> )	
Basófilos (/mm <sup>3</sup> )	
Glucemia (mg/dL)	
Creatinina sangre (mg/dL)	
Uremia (mg/dL)	
Na sangre (mmol/L)	
K (mmol/L)	
Cl (mmol/L)	
Ca total corregido (mg/dL)	

Proteínas totales (g/dL)	
Albúmina (g/dL)	
Bilirrubina (mg/dL)	
GOT (U/L)	
GPT (U/L)	
PCR (mg/L)	
PCT (ng/mL)	
pH venoso	
pCO <sub>2</sub> venosa (mmHg.)	
Bicarbonato estándar venoso (mM/L)	
Calcio iónico (mg/dL)	
Na orina (mmol/L)	
Creatinina en orina (mg/dL)	
EF Na (%)	

## **DATOS DE EVOLUCIÓN:**

**1. Días de estancia:**

**2. Complicaciones:**

DPL simple	DPL
DPL complicado/empiema	DPC
Neumonía necrotizante	NN
Absceso pulmonar	absceso
Neumatoceles	neumatoceles
Otros	describir

**3. Días de fiebre:**

**4. Días de oxigenoterapia:**

**5. Oxigenoterapia de alto flujo: SÍ / NO**

**6. Ventilación mecánica no invasiva: SÍ / NO**

**7. Ventilación mecánica invasiva: SÍ / NO**

**8. SIRS: no/sepsis/sepsis grave/shock séptico/SDMO**

**9. Días de antibiótico IV:**

**10. Días de antibiótico VO:**

**11. Días totales de antibiótico:**

### **SI DERRAME PLEURAL:**

- **pH líquido pleural (LP):**
- **Glucosa LP:**
- **LDH LP:**
- **Leucocitos LP:**
- **Neutrófilos LP:**
- **Tratamiento local del derrame: SÍ / NO. Describir:**

## MICROBIOLOGÍA:

1. PCR virus en aspirado o exudado nasofaríngeos:
2. PCR *M. pneumoniae* en aspirado o exudado nasofaríngeos:
3. PCR *C. pneumoniae* en aspirado o exudado nasofaríngeos:
4. Cultivo en aerobiosis de secreción respiratoria:
5. PCR *Chlamydia trachomatis* en aspirado o exudado nasofaríngeos (< 3 meses):
6. Mantoux (en mm de induración):
7. Hemocultivo 1º:
8. Hemocultivo 2º:
9. PCR neumococo sangre:
10. Serología:

	1ª muestra				2ª muestra			
Mpn	IgM		IgG		IgM		IgG	
Cpn	IgM		IgG		IgM		IgG	
Lpn	IgM+IgG				IgM+IgG			

### 11. Líquido pleural:

- Antígeno neumocócico:
- PCR neumococo:
- Cultivo aerobiosis:

### 12. Antigenuria neumococo: positiva/negativa/NA

**COMENTARIOS Y OTROS DATOS NO INCLUIDOS EN LA**

**RECOGIDA:**





# Resultados



## **1. DATOS DEMOGRÁFICOS, EPIDEMIOLÓGICOS Y CLÍNICOS DE LOS PARTICIPANTES Y NO PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO**

### **1.1.- POBLACIÓN TOTAL**

Hubo 240 pacientes potencialmente elegibles, 161 en el HURyC y 79 en el HUIS. De ellos, 169 fueron inicialmente reclutados. De los 71 pacientes no reclutados, a 69 no se les ofertó la participación en el estudio y dos de ellos no la aceptaron. Se excluyeron del análisis 18 pacientes por los motivos siguientes:

- No se confirmó *a posteriori* el diagnóstico radiográfico de neumonía según los criterios de la OMS [133] (7 pacientes).
- Inmunodeficiencia (3 pacientes).
- Cumplieron los criterios más de 48 horas después del ingreso hospitalario (3 pacientes).
- Se cambió el diagnóstico de NAC durante la evolución (teratoma y tuberculosis pleural respectivamente) (2 pacientes).
- Se retiraron, tras un primer consentimiento inicial (2 pacientes).
- No se realizaron los estudios microbiológicos, a pesar de ser participante (1 paciente)

Fueron analizados, finalmente, 151 pacientes, de los cuales 105 estuvieron ingresados en el HURyC y 46 en el HUIS (Figura 1).

### **1.2.- PARTICIPANTES vs NO PARTICIPANTES**

#### **NO PARTICIPANTES**

Entre los pacientes potencialmente incluíbles, no fueron reclutados **71, 46 del HURyC y 25 del HUIS**, 2 de ellos por rechazar el consentimiento para el estudio y 69 porque este no fue ofertado. La mayor parte (73,2%) tenían “infiltrado alveolar y/o derrame pleural” en la radiografía de tórax. Se diagnosticaron mayoritariamente en otoño (56,3%). El 76% fueron menores de 5 años y el 45%, de sexo masculino. El 29,6% tenían antecedentes de asma y el 32,4%, episodio agudo de asma asociado al diagnóstico de neumonía.

Precisaron ingreso en la UCIP el 16,9%. El 97% y 75%, respectivamente, estaban inmunizados frente a Hib y 13 serotipos de *S. pneumoniae*. El 9,9% estaban inmunizados frente a la gripe.

## **PARTICIPANTES**

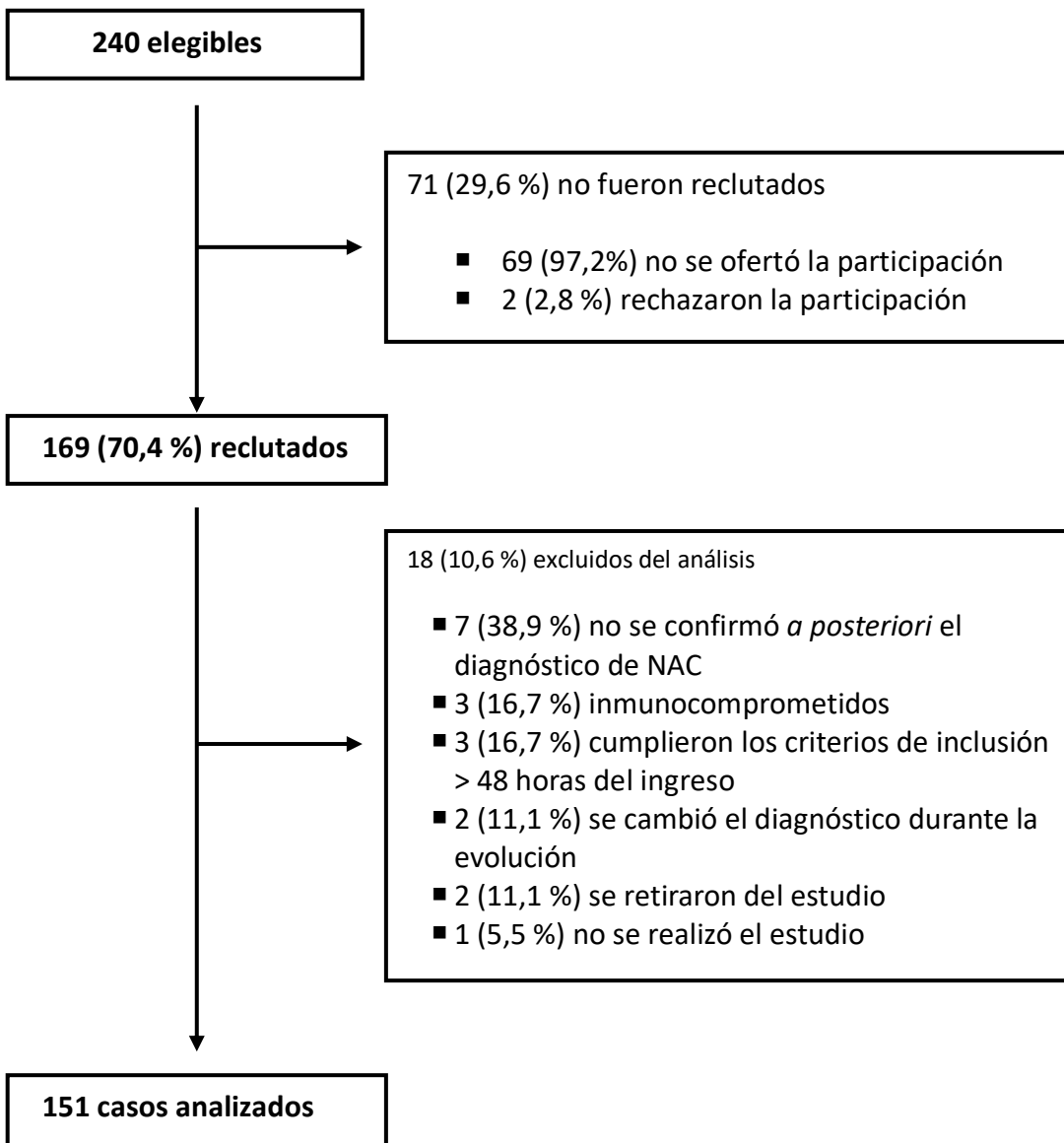
**En total, fueron reclutados y analizados 151 pacientes, 105 del HURyC y 46 del HUIS.** Radiográficamente mostraron “infiltrado alveolar y/o derrame pleural” 130 (86%). Salvo durante el verano, cuya incidencia fue inferior (11,8%), se distribuyeron de manera similar en las otras tres estaciones del año, siendo la de mayor aparición la primavera (33,3%). La edad mediana fue de 41 meses (RIQ 19-70). El 66,2% fueron menores de 5 años. El 53,3 % eran de sexo masculino. Más de la tercera parte de los pacientes tenían antecedentes de asma y episodio agudo de asma concomitante al diagnóstico de la neumonía (35,1 y 37,1%, respectivamente). En cuanto a la gravedad del proceso, 57,6 % se clasificaron en el estadio I de la OMS y el 42,4% en los estadios II-III. El 12,6% precisaron ingreso en la UCIP. Habían recibido antibioterapia previamente al diagnóstico el 21,8%. La mayoría (95,3%) estaban completamente inmunizados frente a Hib, el 35,1% habían recibido alguna dosis de VNC frente a 7 serotipos y el 63,8% alguna dosis de VNC frente a 13 serotipos. Solo el 7,9% se encontraban inmunizados frente a la gripe.

## **COMPARACIÓN PARTICIPANTES vs NO PARTICIPANTES:**

Cuando se compararon los datos demográficos, epidemiológicos y radiográficos de los pacientes incluidos en el estudio con los de los pacientes no incluidos, se encontraron diferencias significativas en el número de pacientes reclutados según la estación del año (más pacientes no reclutados de manera significativa en el otoño) y en la imagen radiográfica de los pacientes, siendo significativamente más frecuente el diagnóstico de “otros infiltrados” en el grupo de no participantes que en el de participantes. Los datos completos de todos los pacientes, participantes y no participantes, así como su comparación, se exponen en la tabla 5.

Tras la descripción de todos los pacientes potencialmente elegibles, se describen las características de la población de estudio, resaltando las diferencias en todos los aspectos de los menores de 5 años con los mayores o iguales a esa edad.

**Figura 1.** Diagrama de flujo con la población de estudio considerada y analizada.



**Tabla 5.** Características demográficas, epidemiológicas y radiográficas de pacientes participantes y no participantes.

Variable		PARTICIPANTES	NO PARTICIPANTES	P
Estación del año	Primavera	50 (33,1%)	12 (16,9%)	<b>0,000</b>
	Verano	18 (11,9%)	3 (4,3)	
	Otoño	38 (25,2%)	40 (56,3%)	
	Invierno	45 (29,8%)	16 (22,5%)	
Hospital de reclutamiento	HURyC	105	46	0,479
	HUIS	46	25	
Sexo	Masculino	82 (54,3%)	32 (45%)	0,199
	Femenino	69 (45,7%)	39 (55%)	
Edad	< 60 meses	100 (66,3%)	54 (76%)	0,138
	≥ 60 meses	51 (33,7%)	17 (24%)	
Antecedente de asma		53 (35,1%)	21 (29,6%)	0,416
Bronquiolitis aguda asociada		3 (2%)	3 (4,2%)	0,447
Crisis de asma asociada		56 (37,1%)	23 (32,4%)	0,079
Estado de inmunización	≥3 dosis de Hib	143/150 (95,3%)	68/70 (97%)	0,705
	Alguna dosis de VNC7 (no 13)	53/149 (35,6%)	24/69 (34,8%)	0,43
	Alguna dosis de VNC13	95/149 (63,8%)	51/68 (75%)	0,122
	Gripe	12 (7,9%)	7 (9,9%)	0,635
Antibióterapia previa		33 (21,8%)	10 (14,1%)	0,933
Estadio gravedad OMS	I	87 (57,6%)	32 (45,1%)	0,159
	II	61 (40,4%)	38 (53,5%)	
	III	3 (2%)	1 (1,4%)	
Ingreso en UCIP		19 (12,6%)	12 (16,9%)	0,387
Radiografía	“Infiltrado alveolar y/o derrame pleural”	130 (86%)	52 (73,2%)	<b>0,02</b>
	“Otros infiltrados”	21 (14%)	19 (26,8%)	

Hib: *Haemophilus influenzae* tipo b. VNC: vacuna neumocócica conjugada. HURyC: Hospital Universitario Ramón y Cajal. HUIS: Hospital Universitario Infanta Sofía. OMS: Organización Mundial de la Salud. UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. En la columna de la de la derecha, en negrita, los resultados con diferencia estadísticamente significativa.

## **2. DATOS DE LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS**

De los pacientes que participaron en el estudio, 100 fueron menores de 60 meses y 51, mayores o iguales a dicha edad. En cuanto a la clasificación de gravedad de la OMS, 87 (57,6%), se catalogaron como no grave (estadio I) y 64 (42,4%) como graves o muy graves (estadios II o III). De igual manera, las características demográficas y epidemiológicas de ambos grupos no fueron superponibles de manera completa. La exacerbación asmática asociada al episodio de neumonía y la catalogación en los estadios de gravedad II o III de la OMS fueron más frecuentes en los menores de 60 meses (44 vs 23,5%,  $P = 0,01$  y 51% vs 25,5%,  $P = 0,003$ , respectivamente). Los pacientes con edad igual o superior a 5 años estaban inmunizados frente a *S. pneumoniae* con 7 serotipos con una frecuencia significativamente superior a los menores de 5 años (75,5 vs 16%,  $P = 0,000$ ), mientras que la inmunización frente a 13 serotipos había sido administrada con una frecuencia también significativamente mayor en el grupo de los menores de 60 meses (92 vs 8,2%,  $P = 0,000$ ) (Tabla 6).

## **3. DATOS DE LAS VARIABLES CLÍNICAS**

### **3.1.- DATOS DE LA ANAMNESIS**

El 95,4% de los pacientes habían tenido fiebre previamente al diagnóstico, una mediana de 3 días (RIQ 1-5), la mayor parte (41,2%), los dos días previos. El 94% refirieron tos. La tos fue significativamente más frecuente en el grupo de menores de 60 meses (97% vs 88,2%,  $P = 0,031$ ). Habían tenido dolor torácico y/o abdominal el 26,5%, disnea el 45,7% y vómitos el 37,1%. La disnea referida por los pacientes o sus familiares fue más frecuente en los menores de 60 meses (54 vs 29,4%,  $P = 0,004$ ). Incapacidad para la ingesta o cianosis se encontró en el 2% de los pacientes. Referían con más frecuencia dolor torácico aislado o dolor torácico y/o abdominal los niños iguales o mayores de 5 años que los menores de esa edad (5 vs 31,4%,  $P = 0,000$  y 45,1 vs 15%,  $P = 0,000$ ).



Tabla 6. Datos demográficos y epidemiológicos de los pacientes participantes en el estudio, distribuidos por grupos de edad.

Variable		< 60 meses	≥ 60 meses	P
Número		100	51	
Edad mediana en meses (RIQ)		22,5 (15,5-40,5)	87 (70-113)	
Estación del año	Primavera	32 (32%)	18 (35,3%)	0,127
	Verano	15 (15%)	3 (5,9%)	
	Otoño	28 (28%)	10 (19,6%)	
	Invierno	25 (25%)	20 (39,2%)	
Sexo	masculino	55 (55%)	27 (52,9%)	0,81
	femenino	45 (45%)	24 (41,4)	
Asma previo		39 (39%)	14 (27,4%)	0,16
Crisis de asma		44 (44%)	12 (23,5%)	<b>0,01</b>
Inmunizaciones	≥ 3 Hib	93/100 (93%)	49/50 (98%)	0,06
	Algún VNC7 (no 13)	16/100 (16%)	37/49 (75,5%)	<b>0,000</b>
	Algún VNC13	92/100 (92%)	4/49 (8,2%)	<b>0,000</b>
	Gripe	5/100 (5%)	7/51 (13,7%)	0,061
Antibióterrapia previa		20/100 (20%)	13/51 (25,4%)	0,44
Gravedad OMS	I	49 (49%)	38 (74,5%)	<b>0,003</b>
	II/III	51 (51%)	13 (25,5%)	
Ingreso en UCIP		12 (12%)	7 (13,7%)	0,762

Hib: *Haemophilus influenzae* tipo b. VNC: vacuna neumocócica conjugada. RIQ: rango intercuartílico. En la columna de la derecha, en negrita, los resultados con diferencia estadísticamente significativa.

### 3.2.- DATOS DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA

El 73% de los pacientes tenían taquipnea y el 43,7%, trabajo respiratorio. La saturación transcutánea de O<sub>2</sub> era igual o inferior al 90% en el 15,5%, en el 7,4% era del 91-92%, en el 16,2% del 93-94% y en el 60,9% se halló por encima del 94%. La saturación transcutánea de O<sub>2</sub> mediana fue de 96% (RIQ 93-98). La gran mayoría no presentaban alteración del nivel de consciencia. Solo en 2 casos la escala de coma de Glasgow fue inferior a 15. Se hallaron signos clínicos de deshidratación en 8 pacientes (5,3%). El

hallazgo de taquipnea fue significativamente más frecuente en los pacientes con edad de 60 meses o superior (66,7 vs 86,7%,  $P = 0,033$ ).

En la Tabla 7 se recogen los datos de anamnesis y exploración física en el grupo global, por grupos de edad y se especifica el número de pacientes en los que se recogió cada variable analizada.

Tabla 7. Variables clínicas al diagnóstico

Variable	Global	< 60 meses	≥ 60 meses	P
Duración (días) mediana de la fiebre (RIQ)	3 (1-5)	3 (1-5)	3 (1-6)	
Días de fiebre				
0	7/151 (4,6%)	2/100 (2%)	5/51 (9,8%)	0,15
1-2	62/151 (41,2%)	41/100 (41%)	21/51 (41,2%)	
3-4	41/151 (27,1%)	30/100 (30%)	11/51 (21,6%)	
> 4	41/151 (27,1%)	27/27 (27%)	14/51 (27,4%)	
Tos	142/151 (94%)	97/100 (97%)	45/51 (88,2%)	<b>0,031</b>
Dolor torácico	21/151 (13,9%)	5/100 (5%)	16/51 (31,4%)	<b>0,000</b>
Dolor abdominal	24/151 (15,9%)	13/100 (13%)	11/51 (21,6%)	0,173
Dolor torácico y/o abdominal	40/151 (26,5%)	15/100 (15%)	23/51 (45,1%)	<b>0,000</b>
Disnea	69/151 (45,7%)	54/100 (54%)	15 (29,4%)	<b>0,004</b>
Vómitos	56/151 (37,1%)	37/100 (37%)	19 (37,2%)	0,976
Incapacidad para la ingesta y/o cianosis	3/151 (2%)	3/100 (3%)	0 (0%)	0,212
Taquipnea	100/137 (73%)	65/96 (67,7%)	39/45 (86,7%)	<b>0,033</b>
Saturación O2	148/151	97/100	51/51	
≤ 90	23 (15,5%)	16 (16,5%)	7 (13,7%)	0,444
91-92	11 (7,4%)	8 (8,2%)	3 (5,9%)	
93-94	24 (16,2%)	18 (18,6%)	6 (11,8%)	
> 94	90 (60,9%)	55 (56,7%)	35 (68,6%)	
GCS < 15	2/151 (1,3%)	1/100 (1%)	1/51 (2%)	0,625
Signos de deshidratación	8/151 (5,3%)	7/100 (7%)	1/51 (2%)	0,191

GCS: "Glasgow Coma Score". RIQ: rango intercuartílico.

En la columna de la de la derecha, en negrita, los resultados con diferencia estadísticamente significativa.

#### 4. DATOS RADIOGRÁFICOS

El diagnóstico radiográfico fue “infiltrado alveolar y/o derrame pleural” en 129 pacientes (85,4%) y “otros infiltrados” en 22 (14,6%). La presencia de “infiltrado alveolar y/o derrame pleural” fue significativamente mayor en el grupo de los pacientes de 5 años o más (96,1 vs 80%,  $P = 0,020$ ). El 90,9% de los “otros infiltrados” se diagnosticó en menores de 60 meses.

#### 5. DATOS ANALÍTICOS

##### 5.1.- HEMATIMÉTRICOS

El recuento mediano de leucocitos en sangre periférica fue de 14.800/ $\mu\text{L}$  (RIQ 10.340-19.520). Presentaban leucocitos superiores a 15.000/ $\mu\text{L}$  o inferiores a 4.000/ $\mu\text{L}$  el 53,8% y por encima de 20.000/ $\mu\text{L}$  o por debajo de 4.000/ $\mu\text{L}$ , el 31,1%. El recuento mediano de neutrófilos en sangre periférica fue 10.100/ $\mu\text{L}$  (RIQ 6.000-15.600). Neutrófilos totales por encima de 6.000/ $\mu\text{L}$  o por debajo de 1.500/ $\mu\text{L}$  se encontraron en el 73,9%, por encima de 10.000/ $\mu\text{L}$  o por debajo de 1.500/ $\mu\text{L}$  en el 52,9% y por encima de 15.000/ $\mu\text{L}$  o por debajo de 1500/ $\mu\text{L}$  en el 30,2%. El recuento mediano de linfocitos fue 2.430/ $\mu\text{L}$  (RIQ 1370-4100). La RNL mediana fue 3,4 (RIQ 1,74-8,91). El valor mediano de VPM fue 7,15 fL (RIQ 6,6-7,9). El VPM fue inferior a 8 fL en el 79,2% de los casos. La mediana de la *ratio* VPM/RP fue 0,021 (RIQ 0,017-0,029), inferior a 0,035 en el 83,2% de los pacientes. La mediana del recuento total de neutrófilos fue significativamente superior en los pacientes de 60 meses o más ( $P = 0,005$ ). El número de pacientes con cifras de neutrófilos totales por encima de 10.000/ $\mu\text{L}$  o por debajo de 1500/ $\mu\text{L}$  o de neutrófilos por encima de 15.000 o por debajo de 1500/ $\mu\text{L}$  también fue significativamente superior en pacientes por encima de 60 meses ( $P = 0,0034$  y  $P = 0,021$ , respectivamente). Por el contrario, el recuento linfocitario fue significativamente superior en los menores de 5 años ( $P = 0,000$ ). La *ratio* VPM/RP y la RNL fueron significativamente inferiores en el grupo de lactantes y niños pequeños ( $P = 0,04$  y  $P = 0,005$ , respectivamente).

En la tabla 8 se resumen los datos de la hematimetría, tanto del grupo global, como los de los dos grupos de edad analizados, y la comparación de estos grupos de pacientes. Se especifica el número de pacientes en los que se disponía de cada variable.

Tabla 8. Datos de hematimetría.

Variable	Global	< 60 meses	≥ 60 meses	P
Leucocitos/ $\mu$ L	151/151	100/100	51/51	
Mediana (RIQ)	14.800 (10.340-19.520)	13.400 (9.970-19.000)	16.300 (11.700- 22700)	0,073
> 15.000 y < 4.000	78 (51,6%)	46 (46%)	32 (62,7%)	0,059
> 20.000 y < 4.000	40 (26,5%)	25 (25%)	15 (29,4%)	0,564
Neutrófilos/ $\mu$ L	151/151	100/100	51/51	
Mediana (RIQ)	10.100 (6.000-15.600)	8.655 (5.680-13.825)	13.600 (8.310-20.000)	<b>0,005</b>
> 6.000 y < 1.500	115 (76,1%)	73 (73%)	42 (82,3%)	0,231
> 10.000 y < 1.500	78 (51,6%)	43 (43%)	35 (68,2%)	<b>0,003</b>
> 15.000 y < 1.500	41 (27,1%)	21 (21%)	20 (39,2%)	<b>0,021</b>
Linfocitos/ $\mu$ L	151/151	100/100	51/51	
Mediana (RIQ)	2.430 (1.370-4.100)	3.120 (1.925-4.982,5)	1.400 (990-2.430)	<b>0,000</b>
RNL	151/151	100/100	51/51	
Mediana (RIQ)	3,4 (1,74-8,91)	2,53 (1,49-5,72)	8,51 (3-17,9)	<b>0,005</b>
< 2	50 (33,1%)	42 (42%)	8 (18,2%)	<b>0,001</b>
2-5,99	45 (29,8%)	35 (35%)	10 (19,6%)	0,06
≥ 6	56 (37,1%)	23 (23%)	33 (64,7%)	0,382
VPM	149/151	100/100	49/51	
Mediana (RIQ)	7,15 (6,6-7,9)	7,1 (6,6-7,9)	7,16 (6,6-8,0)	0,954
≤ 8 fl	115 (77,2%)	78 (78%)	37 (72,5%)	0,836
> 8 fl	34 (22,8%)	22 (22%)	12 (27,5%)	
Ratio VPM/RP	149/151	100/100	49/51	
Mediana (RIQ)	0,021 (0,017-0,029)	0,019 (0,016-0,027)	0,023 (0,018-0,032)	<b>0,04</b>
< 0,035	124 (83,2%)	84 (84%)	40 (81,6%)	0,501
≥ 0,035	25 (16,8%)	16 (16%)	9 (18,4%)	

RNL: ratio neutrófilos/linfocitos. VPM: volumen plaquetario medio. RP: recuento plaquetario. RIQ: rango intercuartílico. En la columna de la de la derecha, en negrita, los resultados con diferencia estadísticamente significativa.

## 5.2.- BIOQUÍMICOS

El 6% de los niños tenían una uremia por encima de 40 mg/dL. La mediana de la determinación de la urea sanguínea fue 23 mg/dL (RIQ 19-28). La uremia fue el único dato bioquímico significativamente más elevado en algún grupo de edad: los menores de 60 meses (mediana 22 mg/dL, RIQ 17-27 vs 26 mg/dL, RIQ 20-30;  $P = 0,021$ ). La hiponatremia fue un hallazgo frecuente. Tenían sodio en sangre igual o inferior a 135 mmol/L el 40%, pero inferior o igual a 130 mmol/L solo el 3,3%. El valor mediano de la natremia fue 136 mmol/L (RIQ 134-138). En los casos en que se determinó la natriuria, en el 20% era inferior a 20 mmol/L, en el 38,3% superior a 80 mmol/L y en el 41,7% osciló entre 21 y 79 mmol/L. La natriuria mediana fue 59,5 mmol/L (RIQ 25-104,5). La EFNa solo estuvo por encima del 1% en el 12,2% de los pacientes. Su valor mediano fue 0,33% (RIQ 0,12-0,71). Solo 5 de los pacientes que tenían datos de osmolalidad plasmática y valores de sodio urinario, antes del inicio de aportes intravenosos de fluidos, cumplieron criterios de posible o probable SIADH (13%). La albuminemia fue igual o inferior a 3 g/dL en el 18,2% de los casos en que se determinó y su valor mediano de 3,46 g/dL (RIQ 3,2-3,72). La cifra de PCR se encontró mayoritariamente por encima de 100 mg/L (35,8%) o por debajo de 40 (33,1%). La PCR mediana fue 58,45 mg/L (RIQ 30,4-148,52). La PCT mediana, en los pacientes en que se determinó, fue 0,32 ng/mL (RIQ 0,10-1,82). La PCT fue inferior a 0,5 ng/mL en la mayor parte de las ocasiones (60,2%) y en el 23,9% de los pacientes fue superior a 2 ng/mL. La ratio PCR/VPM mediana fue 8,22 (RIQ 4,07-22,27). La ratio PCR/VPM fue superior a 2,7 en el 82,5% de los casos.

En la tabla 9 se especifican los datos de las variables bioquímicas en el grupo global y por grupos de edad, así como el número de pacientes en los que se disponía de cada variable.

Tabla 9. Datos bioquímicos

Variable	Global	< 60 meses	≥ 60 meses	P
<b>Uremia (mg/dL)</b>	116/151	74/100	42/51	
Mediana (RIQ)	23 (19-28)	22 (17-27)	26 (20-30)	<b>0,021</b>
≥ 40	7 (6%)	4 (5,4%)	3 (7,1%)	0,702
< 40	109 (94%)	70 (94,6%)	39 (92,9%)	
<b>Na en plasma (mmol/L)</b>	150/151	99/100	51/51	
Mediana (RIQ)	136 (134-138)	136 (134-137)	136 (134-138)	0,664
≤ 130	5 (3,3%)	3 (3%)	2 (3,9%)	1,000
≤ 135	60 (40%)	42 (42,4%)	18 (35,3%)	0,482
<b>Na en orina (mmol/L)</b>	120/151	78/100	42/51	
Mediana (RIQ)	59,5 (25-104,5)	58 (23-100,25)	72 (28,5-117,5)	0,848
≤ 20	24 (20%)	17 (21,8%)	7 (16,7%)	0,634
21-79	50 (41,7%)	33 (42,3%)	17 (40,5%)	1,000
≥ 80	46 (38,3%)	28 (35,9%)	18 (42,8%)	0,555
<b>EFNa (%)</b>	107/151	67/100	39/51	
Mediana (RIQ)	0,33 (0,12-0,7)	0,37 (0,1375-0,71)	0,28 (0,10-0,67)	0,412
< 1	94 (87,8%)	58 (86,6%)	35 (89,7%)	0,764
≥ 1	13 (12,2%)	9 (14,4%)	4 (10,3%)	
<b>Albuminemia (g/dL)</b>	110/151	71/100	39/51	
Mediana (RIQ)	3,6 (3,2-3,7)	3,5 (3,2-3,7)	3,6 (3,2-3,8)	0,204
≤ 3	20 (18,2%)	14 (19,7%)	6 (15,4%)	0,617
> 3	90 (81,8%)	57 (80,3%)	33 (84,6%)	
<b>Proteína C reactiva (mg/L)</b>	151/151	100/100	51/51	
Mediana (RIQ)	58,45 (30,4-148,5)	52,9 (30,4-134,25)	77,7 (25,6-191,5)	0,151
< 40	50 (33,1)	35 (35%)	15 (29,4%)	0,584
40-59	27 (17,9%)	21 (21%)	6 (11,8%)	0,082
60-79	10 (6,6%)	6 (6%)	4 (7,8%)	0,734
80-99	10 (6,6%)	4 (4%)	6 (11,8%)	0,088
≥ 100	54 (35,8%)	34 (34%)	20 (39,2%)	0,5914
<b>Procalcitonina (ng/mL)</b>	113/151	73/100	40/51	
Mediana (RIQ)	0,32 (0,1-1,82)	0,33 (0,125-1,45)	0,15 (0,08-3,04)	0,703
< 0,5	68 (60,2%)	42 (57,5%)	26 (65%)	0,547
0,5-0,99	10 (8,8%)	9 (12,3%)	1 (2,5%)	0,095
1-1,49	6 (5,3%)	5 (6,8%)	1 (2,5%)	0,421
1,5-1,99	2 (1,8%)	1 (1,4%)	1 (2,5%)	1,000
≥ 2	27 (23,9%)	16 (22%)	11 (27,5%)	0,5

EFNa: excreción fraccional de sodio. RIQ: rango intercuartílico.

En la columna de la de la derecha, en negrita, los resultados con diferencia estadísticamente significativa.

## 6. DATOS EVOLUTIVOS Y DE GRAVEDAD

La estancia mediana de los pacientes fue de 5 días (RIQ 4-7). Tuvieron neumonía complicada el 29,1% de los casos. De ellos, 4 pacientes (2,6%), presentaron neumonía con necrosis o absceso pulmonar y 43 (28,5%), DPP. Entre los pacientes con derrame, 34 (79,1%) fueron catalogados de DPS y 9 (20,9%), como DPC o empiema. La mediana de días de fiebre tras el ingreso fue de 1 (RIQ 1-2). Precisaron oxigenoterapia el 43% de los pacientes, una mediana de 3 días (RIQ 2-6). Recibieron oxigenoterapia de alto flujo el 11,3% del total de los casos y, solo en una ocasión, un paciente precisó ventilación mecánica invasiva. Presentaron sepsis grave o shock séptico 3 pacientes (2%). De ellos, uno se diagnosticó de coinfección por *S. pyogenes* y hMPV, otro de *S. pneumoniae* y, en el último, no se obtuvo documentación microbiológica. El 96,7% de los niños recibieron antibióticos, una mediana de 10 días (RIQ 8-14), el 65,7% 10 días o menos. Los mayores o iguales a 5 años tuvieron antibioterapias más prolongadas que los menores de 5 años (mediana 10 días, RIQ 8-11 vs mediana 10 días, RIQ 10-14;  $P = 0,008$ ). El número de pacientes con antibioterapia durante 10 días o menos fue superior en el grupo de menores de 60 meses (72,6 vs 52,9%,  $P = 0,027$ ). El 92,5% recibieron la antibioterapia para cobertura de bacterias típicas y el 7,5%, para cubrir bacterias atípicas. El 2,5% recibieron antibióticos como terapia empírica para ambos tipos de bacterias. No hubo diferencias significativas en la cobertura antibiótica en los dos grupos de edad analizados.

Precisaron oxigenoterapia en mayor proporción los menores de 5 años (52 vs 29,4%,  $P = 0,01$ ). La mediana de días de necesidad de  $O_2$  fue también mayor en los menores de 5 años ( $P = 0,014$ ). Fueron más frecuentes en los pacientes de 5 años o más la presencia de neumonía complicada (21 vs 45,1%,  $P = 0,041$ ), de DPP (21 vs 43,1%,  $P = 0,007$ ) y de DPS (17 vs 33,3%,  $P = 0,038$ ), aunque no fue más frecuente significativamente la presencia de DPP complicado/empiema (4 vs 9,8%,  $P = 0,166$ ). Se realizó toracocentesis en 11 de los 43 pacientes con DPP (25,6%) y drenaje pleural con la administración o no de terapia fibrinolítica en 10 (23,2%).

En la tabla 10 se amplían los datos de las variables de evolución y gravedad, y se especifican los resultados en los dos grupos de edad.

Tabla 10. Datos de evolución y gravedad

Variable	Global	< 60 meses	≥ 60 meses	P
Estancia (días) (mediana y RIQ)	5 (4-7)	5 (4-7)	5 (4-8)	0,95
Neumonía complicada	44/151 (29,1%)	21/100 (21%)	23/51 (45,1%)	<b>0,041</b>
Necrosis/absceso	4/151 (2,6%)	2/100 (2%)	2/51 (3,9%)	0,604
DPP	43/151 (28,5%)	21/100 (21%)	22/51 (43,1%)	<b>0,007</b>
DPP simple	34/151 (22,5%)	17/100 (17%)	17/51 (33,3%)	<b>0,038</b>
DPP complicado/empiema	9/151 (6%)	4/100 (4%)	5/51 (9,8%)	0,166
Fiebre (días) (mediana y RIQ)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-1)	0,511
Necesidad de O <sub>2</sub>	66/151 (43,7%)	52/100 (52%)	15/51 (29,4%)	<b>0,01</b>
Días de O <sub>2</sub> (mediana y RIQ)	3 (2-6)	3 (2-5,75)	2 (2-6)	<b>0,014</b>
OAF	17/151 (11,3%)	13/100 (13%)	4/51 (7,8%)	0,423
VMI	1/151 (0,7%)	1/100 (1%)	0/51 (0%)	1
Sepsis grave/shock séptico	3/151 (2%)	1/100 (1%)	2/51 (3,9%)	0,264
Antibioterapia	146/151 (96,7%)	95/100 (95%)	51/51 (100%)	0,168
No	5/151 (3,3%)	5/100 (5%)	0/51 (0%)	
Días de antibiótico (mediana y RIQ)	10 (8-14)	10 (8-11)	10 (10-14)	<b>0,008</b>
Antibióticos ≤ 7 días	27/146 (18,5%)	22/95 (23,2%)	5/51 (9,8%)	0,072
Antibióticos ≤ 10 días	96/146 (65,7%)	69/95 (72,6%)	27/51 (52,9%)	<b>0,027</b>
Antibióticos para BT	135/146 (92,5%)	93/95 (97,9%)	48/51 (94,1%)	0,343
Antibióticos para BAT	11/146 (7,5%)	5/95 (5,3%)	8/51 (15,7%)	0,063
Antibióticos para BT+BAT	8/146 (5,5%)	3/95 (3,2%)	5/51 (9,8%)	0,128
DPP				
Toracocentesis (número)	11/43 (25,6%)	6/21 (28,6%)	5/22 (22,7%)	0,736
Terapia local				
No	33/43 (76,8%)	15/21 (71,4%)	18/22 (81,8%)	0,488
DPL con/sin UK	10/43 (23,2%)	6/21 (28,6%)	4/22 (18,2%)	

RIQ: rango intercuartílico. DPP: derrame pleural paraneumónico. OAF: oxigenoterapia de alto flujo. VMI: ventilación mecánica invasiva. BT: bacteria típica. BAT: bacteria atípica. DPL: drenaje pleural. UK: uroquinasa.

En la columna de la de la derecha, en negrita, los resultados con diferencia estadísticamente significativa.



## 7. DATOS MICROBIOLÓGICOS. DIAGNÓSTICOS MICROBIOLÓGICOS

Se recogieron uno o dos hemocultivos en el 100% de los casos. Se realizó detección de ácidos nucleicos de *S. pneumoniae* en sangre en 107 pacientes (70,7%) y se determinó su antigenuria en 137 (90,7%). De los 11 pacientes en que se obtuvo LP para su análisis, se realizó cultivo en todos los casos y detección de antígeno de *S. pneumoniae* en 10. Se dispuso de dos muestras consecutivas de serología, con un intervalo de 2 a 4 semanas, de *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *L. pneumophila* en 112 (74,2%), 108 (71,5%) y 109 (72,2%) pacientes, respectivamente y de detección de ácidos nucleicos de *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* en exudado o aspirado nasofaríngeos en 136 (90,1%) y 135 (89,4%) casos respectivamente. Se analizaron mediante PCR los ácidos nucleicos de *C. trachomatis* en el aspirado nasofaríngeo del único paciente menor de 3 meses de la serie y de virus respiratorios en 137 (90,7%). En la tabla 11 se especifican estos datos, tanto en el grupo global, como en los dos grupos de pacientes divididos por su edad. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de muestras recogidas en cada grupo de edad, si bien hubo una tendencia a mayor recogida de muestras para PCR de *S. pneumoniae* en sangre y de PCR para virus en aspirado o exudado nasofaríngeos en los menores de 60 meses.

Tabla 11. Muestras microbiológicas disponibles

	Global (151)	< 60 meses (100)	≥ 60 meses (51)	P
Hemocultivo	151/151 (100%)	100/100 (100%)	51/51 (100%)	1
PCR Spn sangre	107/151 (70,7%)	77/100 (77%)	31/51 (60,8%)	0,056
Ag Spn orina	137/151 (90,7%)	92/100 (92%)	50/51 (98%)	0,274
LP	11	6	5	
Cultivo	11/11 (100 %)	6/6 (100%)	5/5 (100%)	1
Ag Spn	10/11 (90,9 %)	5/6 (83,3%)	5/5 (100%)	1
PCR Mpn ANF/ENF	136/151 (90,1 %)	93/100 (93%)	43/51 (84,3%)	0,148
PCR Cpn ANF/ENF	135/151 (89,4 %)	92/100 (92%)	43/51 (84,3%)	0,168
Serología				
Mpn	112/151 (74,2 %)	75/100 (75%)	37/51 (72,5%)	0,844
Cpn	108/151 (71,5 %)	76/100 (76%)	32/51 (62,7%)	0,126
Lpn	109/151 (72,2 %)	75/100 (75%)	34/51 (66,7%)	0,338
PCR C. trachomatis	1/1 (100 %)	1/1 (100%)		
PCR virus ANF/ENF	137/151 (89,4 %)	94/100 (94%)	43/51 (84,3%)	0,074

PCR: reacción en cadena de la polimerasa. Spn: *S. pneumoniae*. Ag: antígeno. Mpn: *Mycoplasma pneumoniae*. Cpn: *Chlamydomphila pneumoniae*. Lpn: *Legionella pneumophila*. ANF: aspirado nasofaríngeo. ENF: exudado nasofaríngeo.

## A) DIAGNÓSTICOS DE CERTEZA: 33/151 (21,8 %)

Los microorganismos documentados fueron:

- ***M. pneumoniae*: 23**
- ***S. pneumoniae*: 8**
  - PCR en sangre con hemocultivo estéril: 1
  - PCR sangre; cultivo y antígeno en LP: 1
  - Cultivo y antígeno en LP: 1
  - Antígeno en LP: 1
  - Bacteriemia en hemocultivo (todos con PCR en sangre negativa): 4
- ***S. pyogenes*: 1** (cultivo LP)
- ***L. pneumophila*: 1**

El porcentaje de neumonías bacteriémicas fue del 2,6%. La tasa de documentación de absoluta certeza fue superior, prácticamente de manera significativa ( $P = 0,051$ ) en los niños del grupo de edad superior. No se documentó ninguna coinfección cierta. Los datos quedan resumidos en la tabla 12, donde, además, se distribuyen por grupos de edad. Considerando solo los diagnósticos de absoluta certeza, no se encontraron diferencias significativas en los porcentajes de cada microorganismo en los dos grupos de edad analizados, pero hubo una tendencia a ser menos frecuente el diagnóstico de *M. pneumoniae* en menores de 60 meses.

Tabla 12. Diagnóstico microbiológico de certeza

Microorganismo	Global (151)	< 60 meses (100)	≥ 60 meses (51)	P
<i>M. pneumoniae</i>	23 (15,2 %)	11 (11 %)	12 (23,5 %)	0,056
<i>S. pneumoniae</i>	8 (5,3 %)	3 (3 %)	3 (5,9 %)	0,406
<i>S. pyogenes</i>	1 (0,7 %)	1 (1 %)	0	1
<i>L. pneumophila</i>	1 (0,7 %)	0	1 (2 %)	0,338
Coinfecciones	0	0	0	1
Total documentación	33 (21,8 %)	15 (15 %)	15 (29,1 %)	0,051

## B) EVALUACIÓN DE ALGUNAS TÉCNICAS MICROBIOLÓGICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE CERTEZA O DE ELEVADA PROBABILIDAD.

### B.1.- Antigenuria de *S. pneumoniae* asociada a la elevación de biomarcadores

El antígeno de *S. pneumoniae* en orina fue positivo en 19 (13,3%) de los 143 pacientes que tenían antigenuria disponible. De los 8 pacientes diagnosticados con certeza de neumonía neumocócica, 7 tenían disponible antigenuria, que era negativa en 3 de ellos. En los 4 casos con antigenuria positiva se documentó una elevación significativa de los biomarcadores.

Comparando la presencia de antigenuria de *S. pneumoniae* en los casos con diagnóstico de certeza de NAC por *S. pneumoniae* frente a los diagnosticados de certeza de otras etiologías, objetivamos lo siguiente:

Antigenuria	Neumococo cierto	Otros diagnósticos ciertos
Positiva	4 (VP)	3 (FP)
Negativa	3 (FN)	20 (VN)
No disponible	1	2

VP: verdadero positivo. VN: verdadero negativo. FP: falso positivo. FN: falso negativo.

Por lo que los estimadores del valor diagnóstico de la antigenuria, si consideramos que los que tienen otros diagnósticos ciertos distintos a *S. pneumoniae* no tendrían etiología neumocócica son:

- Sensibilidad: 57,1%.
- Especificidad: 86,9%.
- Valor predictivo positivo: 57,1%.
- Valor predictivo negativo: 86,9%.
- Razón de verosimilitud positiva: 3,9.
- Razón de verosimilitud negativa: 0,5.

Si comparamos los casos con antigenuria positiva asociados a biomarcadores positivos en los que se establece un diagnóstico de certeza de *S. pneumoniae* frente a los diagnosticados de certeza de otras etiologías, se observa lo siguiente:

Antigenuria	Neumococo cierto	Otros diagnósticos ciertos
Positiva con biomarcadores positivos	4 (VP)	2 (FP)
Negativa	3 (FN)	21 (VN)
No disponible	1	2

VP: verdadero positivo. VN: verdadero negativo. FP: falso positivo. FN: falso negativo.

Por lo que los valores de la antigenuria asociada a la presencia de biomarcadores positivos son:

- Sensibilidad: 57,1%.
- Especificidad: 91%.
- Valor predictivo positivo: 66,7%.
- Valor predictivo negativo: 87,5%.
- Razón de verosimilitud positiva: 6,34.
- Razón de verosimilitud negativa: 0,47.

La antigenuria asociada a la presencia de biomarcadores no eleva los valores de sensibilidad y especificidad, ni los valores predictivos, ni la razón de verosimilitud, con respecto a la antigenuria de manera aislada. Por este motivo, no se ha considerado diagnóstico de elevada probabilidad en el estudio.

## **B.2.- Detección de ácidos nucleicos de *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*, mediante PCR, en exudado o aspirado nasofaríngeos**

B.2.1.- De las 136 muestras disponibles para la detección de ácidos nucleicos de *M. pneumoniae* mediante PCR, fueron positivas 19, negativas 116 y, en una ocasión, el

resultado fue indeterminado. Su correlación con la seroconversión, considerada la documentación de certeza, se expone a continuación:

PCR <i>M. pneumoniae</i>	Seroconversión positiva	Seroconversión negativa
Positiva	13 (VP)	3 (FP)
Negativa	7 (FN)	76 (VN)
Indeterminada	0	1

VP: verdadero positivo. VN: verdadero negativo. FP: falso positivo. FN: falso negativo.

Los estimadores del valor diagnóstico de la PCR para *M. pneumoniae*, considerando la seroconversión como diagnóstico cierto serían:

- Sensibilidad: 65%.
- Especificidad: 96,2%.
- Valor predictivo positivo: 81,2%.
- Valor predictivo negativo: 91,5%.
- Razón de verosimilitud positiva: 17.
- Razón de verosimilitud negativa: 0,36.

Si comparamos los resultados de la PCR para *M. pneumoniae* con los diagnósticos de certeza de esta etiología por seroconversión, y se considera que, cuando se documentan otras etiologías, no habría diagnóstico de *M. pneumoniae*, se objetiva lo siguiente:

PCR <i>M. pneumoniae</i>	NAC por <i>M. pneumoniae</i> (certeza)	NAC por otras etiologías (certeza)
Positiva	13 (VP)	0 (FP)
Negativa	7 (FN)	9 (VN)
No disponible	3	1

VP: verdadero positivo. VN: verdadero negativo. FP: falso positivo. FN: falso negativo.

Los estimadores del valor diagnóstico de la PCR para *M. pneumoniae* en este último caso serían:

- Sensibilidad: 65%.
- Especificidad: 100%.
- Valor predictivo positivo: 100%.
- Valor predictivo negativo: 56,2%.
- Razón de verosimilitud positiva: 65.
- Razón de verosimilitud negativa: 0,35.

La especificidad, el valor predictivo positivo y la razón de verosimilitud son elevados en ambos casos, por lo que esta determinación la consideramos en lo sucesivo como diagnóstico de elevada probabilidad de infección por *M. pneumoniae*.

B.2.2.- Con respecto a *C. pneumoniae*, se realizaron 135 determinaciones de sus ácidos nucleicos en exudado o aspirado nasofaríngeos. La prueba fue positiva en 2 ocasiones, negativa en 132 e indeterminada en una. La seroconversión fue negativa en los dos casos de positividad de la prueba molecular:

PCR	Serología positiva	Serología negativa
Positiva	0	2 (100 %)
Negativa	0	98 (100 %)
Indeterminada	0	1 (100%)

No es posible, debido al escaso número de pruebas positivas y a que la sensibilidad de la serología de *C. pneumoniae* es baja, consideramos que no pueden establecerse correlaciones. Por dichos motivos, extrapolando los datos de *M. pneumoniae*, la presencia de ácidos nucleicos de *C. pneumoniae* en secreciones respiratorias se ha considerado para este trabajo, de igual manera que con *M. pneumoniae*, diagnóstico de elevada probabilidad.

### **C) DETECCIONES MICROBIOLÓGICAS TOTALES**

Se recogieron los datos, al igual que se hace en numerosos estudios etiológicos de NAC pediátrica publicados en los últimos años, de todas las detecciones microbiológicas, aunque no se consideraran con significado patológico ni cierto ni probable.

No se detectó ningún microorganismo en 38 pacientes. La tasa de documentación, de esta manera, fue del 74,9% (113 pacientes). El número de pacientes al que se detectó solo un microorganismo fue de 72 (47,8% del total) y el número de detecciones de más de un agente microbiano fue de 41 (27,1% del total). Entre las detecciones únicas, correspondieron a virus 53 casos, a bacterias atípicas 15 y a bacterias típicas 4. La mayor frecuencia de detecciones mixtas correspondió a la asociación virus-virus, 21 casos (13,9% del total del grupo). Estos resultados quedan expresados y completados en la tabla 13.

Se exploraron las asociaciones de las detecciones de los diversos virus en secreciones respiratorias mediante PCR con las detecciones de otros microorganismos, bacterias atípicas, típicas o virus y los datos se exponen en la tabla 14.

Tabla 13. Monodetecciones y co-detecciones microbiológicas (incluye los diagnósticos de certeza, así como la detección en aspirado o exudado nasofaríngeos de ácidos nucleicos de bacterias atípicas y de todos los virus, hayan sido considerados significativos etiológicamente o no).

MICROORGANISMOS	Pacientes (n = 151)
<b>NO DETECCIÓN</b>	<b>38 (25,1%)</b>
<b>MONODETECCIÓN</b>	
<b>MONODETECCIÓN</b>	<b>72 (47,8%)</b>
<b>VIRUS</b>	<b>53</b>
Rhinovirus	19
Adenovirus	10
Virus Respiratorio Sincitial	8
Metapneumovirus	7
Influenza A	3
Virus Parainfluenza	3
Enterovirus	2
Coronavirus	1
Bocavirus	0
<b>BACTERIA ATÍPICA</b>	<b>16</b>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	13
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	2
<i>Legionella pneumophila</i>	1
<b>BACTERIA TÍPICA (<i>Streptococcus pneumoniae</i>)</b>	<b>4</b>
<b>CODETECCIONES</b>	
<b>CODETECCIONES</b>	<b>41 (27%)</b>
Virus-virus	21 (51,2%)
Virus-bacteria atípica	15 (36,6%)
Virus-bacteria típica	5 (12,2)



Tabla 14. Detecciones mixtas de microorganismos con los diversos virus en aspirado o exudado nasofaríngeos.

Microorganismo	Total	Co-detección	Con <i>M. pneumoniae</i>	Con bacteria típica	Con otros virus
Rhinovirus	40	21 (52,5%)	7	1	13
Adenovirus	26	16 (41,6%)	3	3	10
Virus Respiratorio Sincitial	14	6 (42,9%)	0	1	5
Metapneumovirus	12	5 (41,7%)	2	1	2
Influenza	7	7 (100%)	1	0	6
Virus Parainfluenza	7	4 (57,2%)	1	0	3
Enterovirus	5	2(40%)	1	0	1
Coronavirus	5	3 (60%)	0	0	3
Bocavirus	3	2 (66,6%)	0	0	2

#### **D) DETECCIONES MICROBIOLÓGICAS DE CERTEZA O DE ELEVADA PROBABILIDAD**

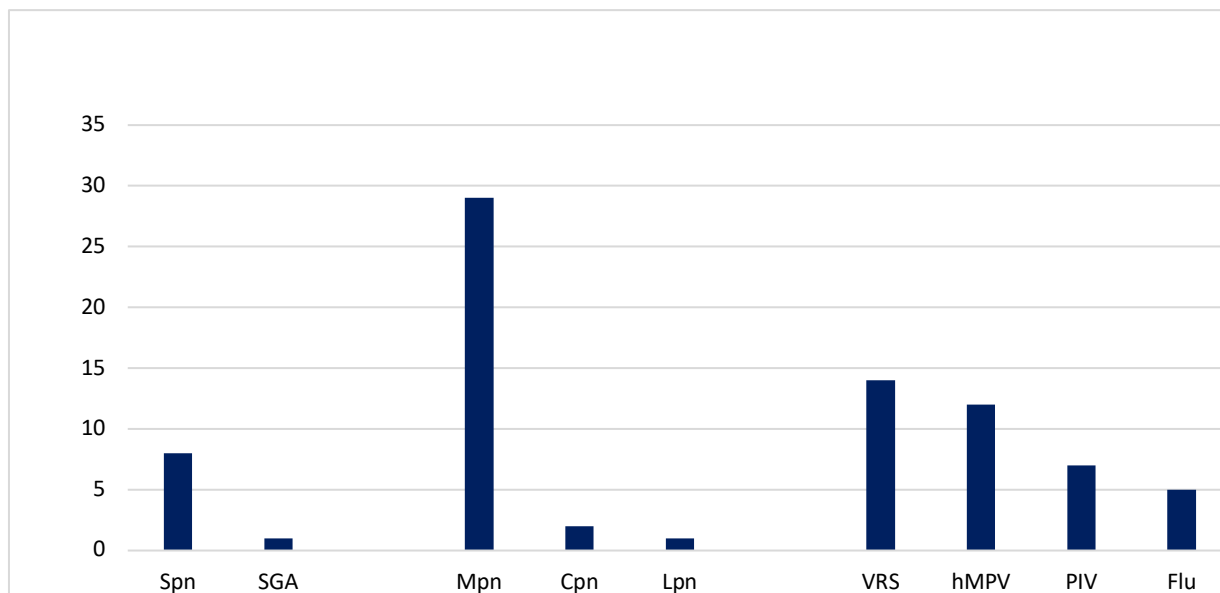
Finalmente, en base a los datos obtenidos en el estudio y a la revisión bibliográfica, se consideró documentación microbiológica de certeza o elevada probabilidad, como se expuso previamente en la metodología, a la **detección de ácidos nucleicos en exudado o aspirado nasofaríngeos de VRS, Flu, hMPV, PIV, *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*, además de todos los casos considerados como diagnósticos de certeza. Todos los análisis que se exponen a continuación se realizaron con el grupo de pacientes con esta documentación microbiológica.**

Los microorganismos documentados con certeza o elevada probabilidad, en detección única o en detección múltiple fueron (Figura 2):

1. *S. pneumoniae*: 8 (10,3%)
2. *S. pyogenes*: 1 (1,3%)
3. *M. pneumoniae*: 29 (37,2%)
4. *C. pneumoniae*: 2 (2,6%)
5. *L. pneumophila*: 1 (1,3%)
6. VRS: 14 (17,9%)
7. hMPV: 12 (15,4%)
8. PIV: 7 (9%)
9. Influenza: 5 (6,4%)

Al menos un patógeno se documentó en 72 pacientes. **El porcentaje de documentación microbiológica de los procesos neumónicos con un grado de probabilidad elevado o de certeza fue, por tanto, del 47,7%.**

Figura 2. Microorganismos documentados con certeza o elevada probabilidad.



Spn: *S. pneumoniae*. SGA: *S. pyogenes*. Mpn: *Mycoplasma pneumoniae*. Cpn: *Chlamydia pneumoniae*. Lpn: *Legionella pneumophila*. VRS: virus respiratorio sincitial. hMPV: metapneumovirus humano. PIV: virus parainfluenza. Flu: virus de la gripe.

**Se documentó infección por virus** en 37 casos, 30 de ellos (81,1%) en infección única, que fueron:

1. VRS: 12
2. hMPV: 9
3. PIV: 5
4. Flu: 4

y hubo un total de 7 virus en coinfección (18,9%). En las coinfecciones se detectó al menos un virus en todos los casos:

1. Coinfección virus-virus (VRS-PIV): 1
2. Coinfección virus-bacteria típica (hMPV-*S. pyogenes* y VRS-*S. pneumoniae*): 2
3. Coinfecciones virus-*M. pneumoniae* (2 hMPV, 1 PIV y 1 Flu): 4.

Se documentó infección por bacterias típicas en 9 casos. De ellas fueron monoinfecciones 7 y 2 coinfecciones (*S. pneumoniae*-VRS y *S. pyogenes*-hMPV).

La NAC estuvo causada por bacterias atípicas en 32 casos. La mayor parte (29) fueron por *M. pneumoniae* (4 de ellas en coinfección con virus), 2 por *C. pneumoniae* y una por *L. pneumophila*. Estos dos últimos microorganismos se presentaron solo en infección única.

La documentación microbiológica cierta o de elevada probabilidad en los dos grupos de edad fue la siguiente:

- **Menores de 60 meses**

Se documentaron 47 procesos (47 %). De ellos, 29 fueron por virus, 4 por bacterias típicas y 15 por bacterias atípicas. Es de destacar que hubo 14 neumonías por *M. pneumoniae* en este grupo de edad (29,2% de los documentados) y que el paciente más pequeño con esta etiología tenía 17 meses. Solo en 2 (4,2 %) ocasiones se documentó coinfección por dos agentes microbianos. Estas coinfecciones fueron VRS-PIV y *S. pyogenes*-hMPV.

- **Mayores de 60 meses**

Se documentaron 30 procesos (58,8%). De ellos fueron virus 8, bacterias atípicas 17 (56,6% de los procesos documentados) y *S. pneumoniae* 5. *M. pneumoniae* fue causante de la NAC en 15 casos (50% de los documentados microbiológicamente). En 5 ocasiones (16,7 %) se documentó coinfección. Las coinfecciones fueron virus-*M. pneumoniae* en 4 casos y VRS-*S. pneumoniae* en una ocasión.

En las tablas 14, 15 y 16 se detallan los microorganismos hallados con certeza o muy elevada probabilidad y su documentación por grupos de edad.

## E) RELACIÓN ENTRE LA DOCUMENTACIÓN MICROBIOLÓGICA Y LOS DATOS RADIOGRÁFICOS

El 83,3% de los pacientes se encuadraron en el patrón “infiltrado alveolar y/o derrame pleural” de la OMS. De los 31 pacientes diagnosticados de NAC exclusivamente por virus (en infección única), 22 (71%) tenían el patrón “infiltrado alveolar y/o derrame pleural” de la OMS y 9 (29%), “otros infiltrados”. Los 9 pacientes con etiología por bacterias típicas (7 en infección única y 2 en coinfección con virus) mostraron el patrón “infiltrado alveolar y/o derrame pleural” en todas las ocasiones. Entre los 32 pacientes con NAC causada por bacterias atípicas (28 infecciones únicas y 4 coinfecciones con virus), solo uno de ellos (3,1%) tuvo un patrón “otros infiltrados” de la OMS (tabla 17).

Tabla 14. Diagnóstico microbiológico de certeza o de elevada probabilidad (incluye coinfecciones).

Microorganismo	Global (151)	< 60 meses (100)	≥ 60 meses (51)
<i>S. pneumoniae</i>	8 (10,3%)	3 (6,2%)	5 (16,7%)
<i>S. pyogenes</i>	1 (1,3%)	1 (2,1%)	0
<i>M. pneumoniae</i>	29 (37,2%)	14 (29,2%)	15 (50%)
<i>C. pneumoniae</i>	2 (2,6%)	1 (2,1%)	1 (3,3%)
<i>L. pneumophila</i>	1 (1,3%)	0	1 (3,3%)
Virus	37 (47,4%)	29 (60,4%)	8 (26,7%)
Total documentación	72/151 (47,7%)	47/100 (47%)	25/51 (49%)

Tabla 15. Diagnóstico microbiológico de neumonías virales de elevada probabilidad.

		Global (38)		< 60 meses (29)		≥ 60 meses (8)	
<b>Mono infección/Co infección</b>		<b>30</b>	<b>7</b>	<b>27</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>5</b>
<b>VRS</b>	Mono/Co infección	12	2	12	1	0	1
	Total (% de VRS)	14 (37,8%)		13 (44,9%)		1 (12,5%)	
<b>hMPV</b>	Mono/Co infección	9	3	8	1	1	2
	Total (% de hMPV).	12 (32,4%)		9 (31%)		3 (37,5%)	
<b>PIV</b>	Mono/Co infección	5	2	4	1	1	1
	Total (% de PIV)	7 (18,9%)		5 (17,2%)		2 (25%)	
<b>Flu</b>	Mono/Co infección	4	1	3	0	1	1
	Total (% de Flu)	5 (13,5%)		3 (10,3%)		2 (25%)	

VRS: virus respiratorio sincitial. hMPV: metapneumovirus. PIV: virus parainfluenza. Flu: virus de la influenza.

Tabla 16. Microorganismos causantes de las coinfecciones, con porcentaje sobre el total de las documentaciones.

Microorganismos	Global (151)	< 60 meses (100)	≥ 60 meses (51)
<b>Coinfecciones</b>	<b>7 (9,7%)</b>	<b>2 (4,2%)</b>	<b>5 (20%)</b>
<b>Virus-virus</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>Bacteria típica-virus</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Bacteria atípica-virus</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>4</b>
<b>Total de documentación</b>	<b>72/151 (47,7%)</b>	<b>47/100 (47%)</b>	<b>25/51 (49%)</b>

Tabla 17. Asociación de los diversos grupos de microorganismos a los patrones radiográficos de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

MICROORGANISMO	INFILTRADO ALVEOLAR Y/O DERRAME PLEURAL. N (%)	OTROS INFILTRADOS. N (%)
<b>VIRUS EN MONOINFECCIÓN</b>	22 (71)	9 (29)
<b>BACTERIAS TÍPICAS</b>	9 (100)	0 (0)
<b>BACTERIAS ATÍPICAS</b>	31 (96,9)	1 (3,1)

## F) RELACIÓN ENTRE LA DOCUMENTACIÓN MICROBIOLÓGICA Y LA PRESENCIA DE DERRAME PLEURAL PARANEUMÓNICO

De los 42 pacientes con DPP (27,8% del total), se documentó algún microorganismo en 24 (57,1%). Los microorganismos más frecuentes fueron las bacterias atípicas, 15 casos (35,7%) que produjeron, mayoritariamente, DPS. En 5 casos se diagnosticó DPP por bacteria típica (11,9% de las documentaciones), y todos fueron derrames pleurales complejos. En 4 pacientes (9,5%), la única documentación microbiológica del DPP fueron virus. En una ocasión, tanto con un virus de la gripe, como con una bacteria atípica, *M. pneumoniae*, el DPP asociado fue DPC. En la tabla 18 se reflejan los agentes etiológicos de los pacientes con DPP.

Tabla 18. Microorganismos asociados a neumonía con derrame pleural.

Patrón y tipo de microorganismo	n (% del total)
• Derrame pleural, simple, virus	3 (7,1)
• Derrame pleural, simple, bacteria típica	0 (0)
• Derrame pleural, simple, bacteria atípica	14 (33,3)
• Derrame pleural, complicado, virus	1 (2,4)
• Derrame pleural, complicado, bacteria atípica	1 (2,4)
• Derrame pleural, complicado, bacteria típica	5 (11,9)
• Derrame pleural sin identificación de agente etiológico	18 (42,8)
<b>Total</b>	<b>42 (100)</b>

## 8. ESTACIONALIDAD DE LOS DIVERSOS AGENTES ETIOLÓGICOS DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Las diversas causas de NAC se distribuyeron a lo largo de todo el año, aunque con un mayor predominio, en general, en el invierno y en la primavera, excepto la neumonía por VRS, mayoritariamente diagnosticada en el otoño. Con respecto a otros agentes etiológicos, destaca la mayor incidencia de hMPV y *M. pneumoniae* en invierno y primavera, y de *S. pneumoniae* en otoño y primavera (Tabla 19, Figuras 3 y 4).

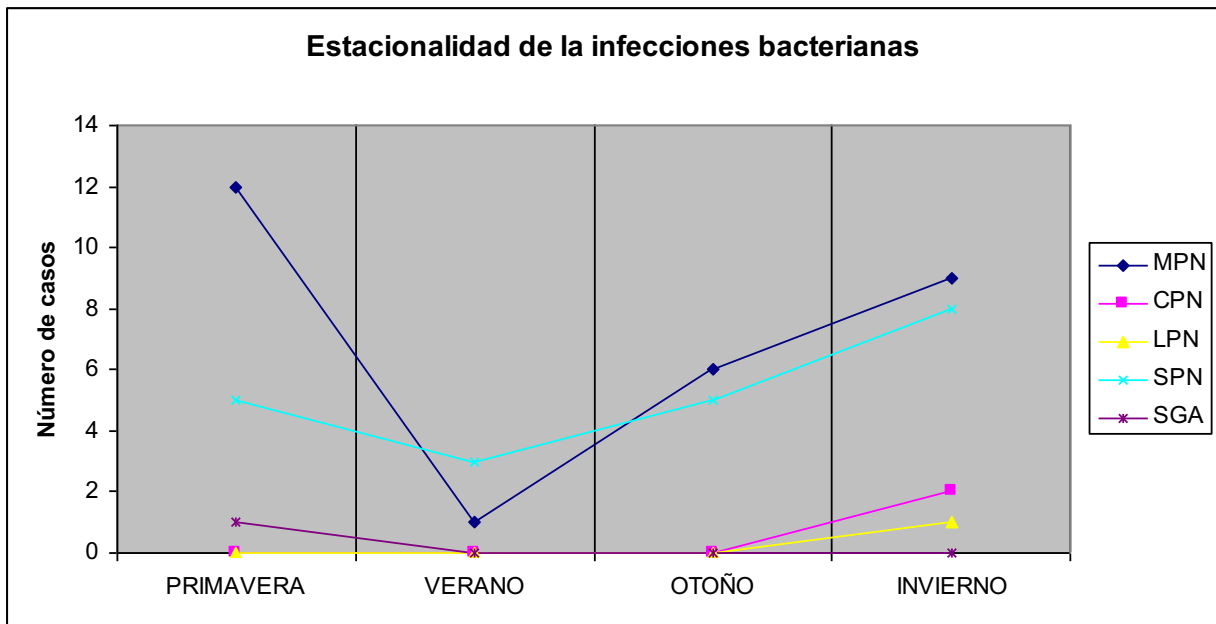
TABLA 19. Distribución estacional de los diversos agentes documentados.

	PRIMAVERA	VERANO	OTOÑO	INVIERNO
VRS	1	0	12	1
hMPV	7	0	0	5
PIV	2	0	1	4
FLU	2	0	0	3
<i>M. pneumoniae</i>	13	1	6	9
<i>C. pneumoniae</i>	0	0	0	2
<i>L. pneumophila</i>	0	0	0	1
<i>S. pneumoniae</i>	3	1	3	1
<i>S. pyogenes</i>	1	0	0	0

VRS: virus respiratorio sincitial. hMPV: metapneumovirus. PIV: virus parainfluenza. Flu: virus de la influenza.

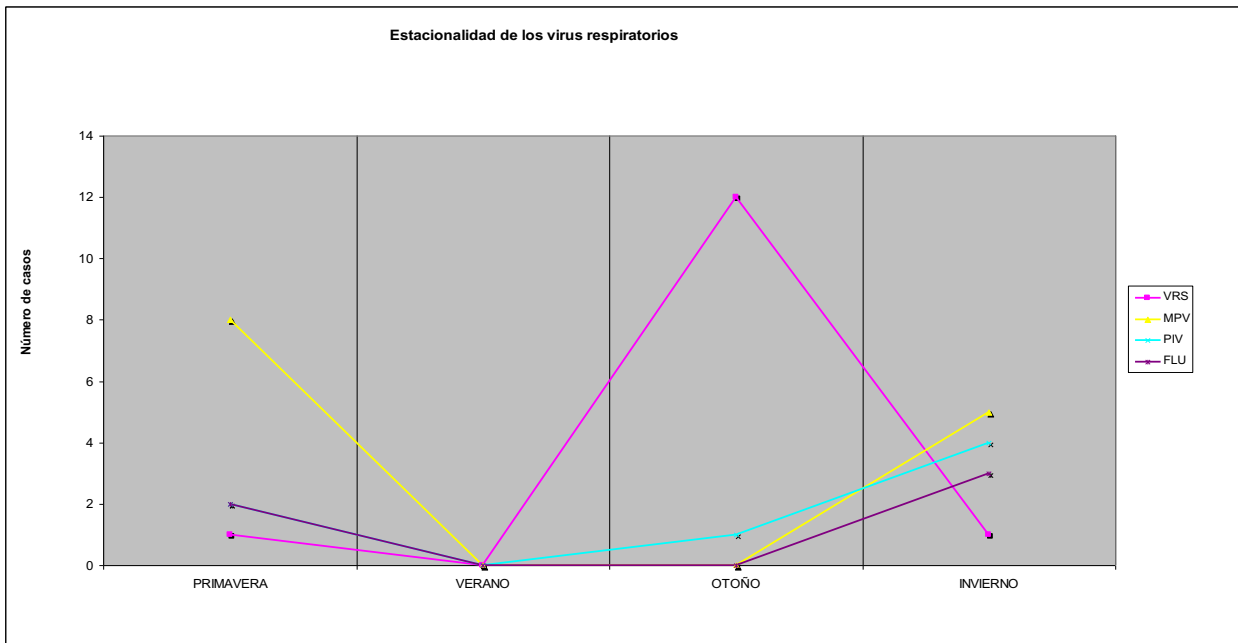


Figura 3. Distribución estacional de las infecciones bacterianas



MPN: *M. pneumoniae*. CPN: *C. pneumoniae*. LPN: *L. pneumophila*. SPN: *S. pneumoniae*. SGA: *S. pyogenes*.

Figura 4. Distribución estacional de los virus respiratorios.



VRS: virus respiratorio sincitial. MPV: metapneumovirus humano. PIV: virus parainfluenza. FLU: virus de la gripe.

## **9. ANÁLISIS DE LOS DIVERSOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LOS GRUPOS ETIOLÓGICOS Y A LA PRESENCIA DE COINFECCIÓN**

### **9.1.-Bacteria vs virus**

Los factores de riesgo de diagnóstico de infección vírica estadísticamente significativos fueron: la presencia de disnea, la edad menor de 60 meses, la catalogación como estadios II o III de la OMS, la presencia concomitante de crisis de asma y la categorización como “otros infiltrados” en la radiografía de tórax. Se asociaron significativamente a la presencia de infección bacteriana un número de días previos de fiebre por encima de 3,5, la leucocitosis por encima de 15.000/ $\mu$ L o la leucopenia por debajo de 4.000/ $\mu$ L, la neutrofilia superior a 10.000/ $\mu$ L o la cifra de neutrófilos inferior a 1.500/ $\mu$ L, la RNL igual o superior a 6, la PCR superior a 100 mg/L, la clasificación como “infiltrado alveolar y/o derrame pleural” (OMS) en la radiografía de tórax, la presencia de neumonía complicada, la edad superior a 48 meses, la clasificación de gravedad I de la OMS, la ausencia de disnea, de episodio agudo de asma y de trabajo respiratorio, así como la ausencia de alguna inmunización frente a *S. pneumoniae*. La relación con la etiología de las diversas variables epidemiológicas, clínicas, de laboratorio y radiográficas se expresan en las tablas 20 y 21.

En el análisis multivariante, los factores de riesgo asociados independientemente a la etiología bacteriana frente a la viral fueron: la edad superior a 48 meses (OR 1,34; IC95% 1,19-1,51), más de 3,5 días de fiebre previa al diagnóstico (OR 1,52, IC95% 1,06-2,17), la presencia de “infiltrado pulmonar y/o derrame pleural” de la OMS (OR 1,33, IC 1,01-1,67) y los leucocitos en sangre periférica por encima de 15.000/ $\mu$ L o por debajo de 4.000/ $\mu$ L (OR 1,36, IC95% 1,12-1,67).

Tabla 20. Comparación de variables dicotómicas epidemiológicas, clínicas, de laboratorio y radiográficas en las neumonías causadas por virus vs bacterias.

Variable	Etiología viral [n=31] n (%)	Etiología bacteriana [n=41] n (%)	Riesgo relativo (IC 95%)	P
Sexo masculino	16 (51,6)	22 (53,7)	1,1 (0,04-3,3)	0,086
Edad < 60 meses	28 (87,5)	17 (41,5)	0,3 (0,1-0,8)	<b>0,001</b>
Edad > 48 meses	5 (16)	28 (68)	2,5 (1,5-4,0)	<b>&lt;0,001</b>
Asma previo	13 (40,6)	7 (20,6)	0,6 (0,4-1)	0,077
Antibióterrapia previa	4 (12,5)	8 (23,5)	1,5 (0,7-3,6)	0,246
Fiebre >3,5 días	11 (35,5)	24 (58)	1,4 (0,9-2,2)	<b>0,05</b>
No VNC7	27 (87)	19 (46)	0,5 (0,3-0,8)	<b>&lt;0,001</b>
No VNC13	5 (16)	20 (48)	1,8 (1,2-2,6)	<b>0,001</b>
Dolor torácico	2 (6,3)	7 (20,6)	2,5 (0,7-10)	0,09
Dolor abdominal	1 (3,2)	10 (24,4)	10 (1,2-100)	<b>0,019</b>
Dolor torácico y/o abdominal	3 (9,7)	17 (41,5)	10 (2-33)	<b>0,003</b>
Tos	30 (96,8)	37 (90,2)	3,3 (0,3-33)	0,382
Disnea	20 (62,5)	10 (24)	0,4 (0,2-0,7)	<b>0,003</b>
Taquipnea	22 (66,8)	22 (64,7)	1,0 (0,5-2,0)	0,893
Estadio II o III (OMS)	19 (59,4)	11 (32,4)	0,6 (0,3-0,9)	<b>0,028</b>
Crisis de asma	17 (53,1)	7 (17)	0,4 (0,2-0,8)	<b>0,001</b>
Infiltrado alveolar y/o derrame pleural (OMS)	23 (74)	40 (97)	2,4 (1,8-3,3)	<b>0,02</b>
PCR > 100 mg/L	8 (25)	13 (38,2)	1,4 (0,8-2,5)	0,249
PCT > 1,5 ng/mL	2 (6,3)	7 (20,6)	1,4 (0,9-2,5)	0,229
Leucocitos > 15.000/ $\mu$ L ó < 4000/ $\mu$ L	4 (12,5)	20 (48)	1,9 (1,3-2,7)	<b>0,001</b>
Neutrófilos > 10.000/ $\mu$ L ó < 1500/ $\mu$ L	4 (12,5)	21 (51)	1,9 (1,3-2,7)	<b>&lt;0,001</b>
Uremia > 40 mg/dL	1 (3,1)	0 (0)	0,8 (0,2-5)	0,427
Na $\leq$ 130 mmol/L	0 (0)	2 (5,9)	2 (0,3-10)	0,164
Na $\leq$ 135 mmol/L	14 (43,8)	14 (41,2)	0,9 (0,6-1,7)	0,833
Albuminemia < 3,1 g/dL	1 (3,1)	5 (14,7)	1,4 (0,8-2,5)	0,250

VNC: vacuna neumocócica conjugada. OMS: organización mundial de la salud. PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. En la columna de la de la derecha, en negrita, los resultados con diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 21. Comparación de variables continuas epidemiológicas, clínicas y de laboratorio en las neumonías causadas por virus vs bacterias.

Variable	Etiología viral [n=31] mediana (RIQ)	Etiología bacteriana[n=41] mediana (RIQ)	<i>p</i>
Edad (meses)	21 (15-37)	60 (41,5-87)	<b>0,000</b>
Días de fiebre previa	3 (1-4)	4 (2-7)	0,273
Saturación de O <sub>2</sub> (%)	94,5 (92-97)	96 (94-98)	0,087
Leucocitos en sangre periférica (/μL)	11.400 (8490-12600)	13.600 (7.845-22.300)	0,110
Neutrófilos en sangre periférica (/μL)	6.700 (4.100-8.600)	11.300 (4.540-18450)	0,073
VPM (fL)	6,95 (6,5-8,2)	7,25 (6,69-7,92)	0,611
PCR (mg/L)	48 (21,5-92,1)	17 (41,5)	0,100
PCT (ng/mL)	0,3 (0,09-0,62)	0,51 (0,11-4,37)	0,127
Albúmina (g/dL)	3,5 (3,3-3,8)	3,5 (3,1-3,6)	0,312
Ratio PCR/VPM	6,19 (2,68-10,4)	8,59 (3,61-25,5)	0,078
Ratio VPM/RP	0,025 (0,018-0,043)	0,022 (0,017-0,032)	0,669
Linfocitos en sangre periférica (/μL)	2.790 (1.400-5.200)	2.000 (1.095-3.065)	0,256
Ratio N/L	0,73 (0,000-3,13)	3,83 (1,79-8,71)	<b>0,000</b>
Uremia (mg/dL)	19 (14-30)	25 (19,5-30)	0,069
Na (mmol/L)	136 (134-138)	136 (134-138)	0,995
Hemoglobina (g/dL)	12,1 (10,6-13,3)	12,6 (11,8-13,3)	0,918

VPM: volumen plaquetario medio. PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. Ratio PCR/VPM: ratio volumen plaquetario medio/proteína C reactiva. Ratio VPM/RP: ratio volumen plaquetario medio/recuento plaquetario. Ratio N/L: ratio neutrófilos/linfocitos.

En la columna de la de la derecha, en negrita, los resultados con diferencia estadísticamente significativa.

## 9.2.-Bacterias típicas vs bacterias atípicas

La cifra de leucocitos en sangre periférica por encima de 15.000/ $\mu$ L o inferior a 4.000/ $\mu$ L ( $P = 0,049$ ), la de neutrófilos en sangre periférica superior a 10.000/ $\mu$ L o por debajo de 1.500/ $\mu$ L ( $P = 0,04$ ), la albuminemia inferior a 3,1 g/dL ( $P < 0,001$ ), la PCR por encima de 100 mg/L ( $P = 0,02$ ), la PCT superior a 1,5 ng/mL ( $P = 0,02$ ), la natremia, tanto por debajo de 130 ( $P = 0,001$ ) como de 135 mmol/L ( $P = 0,005$ ) y la natriuria inferior a 20 mmol/L ( $P = 0,006$ ) se asociaron significativamente a la presencia de NAC por bacterias típicas. La referencia de disnea en la anamnesis se asoció, en cambio, de manera significativa al diagnóstico de NAC por bacteria atípica ( $P = 0,014$ ). Dentro de las variables continuas, se asociaron significativamente a la presencia de infección por bacterias típicas, las cifras de leucocitos y de neutrófilos en sangre periférica, la ratio PCR/VPM y la RNL, así como natremias más bajas. Los diversos factores de riesgo de la presencia de bacteria típica frente a bacteria atípica se muestran en las tablas 22 y 23.

En el análisis multivariante, los factores de riesgo asociados independientemente a la etiología bacteriana típica frente a la bacteriana atípica fueron: la presencia de disnea (OR 1,26, IC95% 1,01-1,58), de leucocitos en sangre periférica por encima de 15.000/ $\mu$ L o por debajo de 4.000/ $\mu$ L (OR 1,43, IC95% 1,15-1,79), de neutrófilos en sangre periférica por encima de 10.000/ $\mu$ L o por debajo de 1.500/ $\mu$ L (OR 1,32, IC95% 1,04-1,67), de natremia inferior a 130 mmol/L (OR 1,62, IC95% 1,05-2,51), de albuminemia inferior a 3,1 g/dL (OR 1,09, IC95% 1,06-1,13) o de procalcitonina superior a 1,5 ng/mL (OR 1,2, IC95% 1,03-1,41).

Tabla 22. Comparación de variables dicotómicas epidemiológicas, clínicas, radiográficas y de laboratorio en las neumonías causadas por bacterias típicas vs bacterias atípicas.

Variable	Bacteria típica [n=9] n (%)	Bacteria atípica [n=32] n (%)	Riesgo relativo (IC 95%)	P
Sexo masculino	7 (78)	15 (47)	0,8 (0,6-1,1)	0,100
Edad < 60 meses	4 (44)	15 (47)	1,1 (0,3-3,3)	0,897
Edad > 48 meses	3 (33)	10 (31)	0,9 (0,3-3,3)	0,906
Asma previo	2 (22)	6 (19)	0,9 (0,6-1,5)	0,816
Antibióterapia previa	9 (100)	22 (69)	0,7 (0,6-0,9)	0,054
Fiebre >3,5 días	4 (44)	13 (41)	0,9 (0,3-3,3)	0,837
No VNC7	4 (44)	15 (47)	0,9 (0,2-5)	1
No VNC13	5 (56)	16 (50)	0,9 (0,7-2,5)	0,805
Dolor torácico	2 (22)	5 (16)	0,9 (0,5-1,5)	0,642
Dolor abdominal	4 (44)	6 (19)	0,7 (0,4-1,2)	0,113
Dolor torácico y/o abdominal	6 (67)	11 (34)	0,7 (0,5-1,1)	0,082
Tos	8 (89)	29 (91)	1,2 (0,2-7)	0,877
Disnea	5 (56)	5 (16)	0,3 (0,1-0,8)	<b>0,014</b>
Taquipnea	5 (56)	21 (66)	1,1 (0,8-1,7)	0,314
Estadio II o III (OMS)	4 (44)	23 (72)	1,3 (0,9-2,0)	0,125
Crisis de asma	0 (0)	7 (22)	1,4 (1,1-10)	0,123
Infiltrado alveolar y/o derrame pleural (OMS)	9 (100)	31 (97)	0,8 (0,6-0,9)	0,591
PCR > 100 mg/L	9 (100)	8 (25)	0,04 (0,002-0,6)	<b>0,02</b>
PCT > 1,5 ng/mL	5 (83)	4 (18)	0,1 (0,01-0,7)	<b>0,02</b>
Leucocitos > 15.000/ $\mu$ L o < 4000/ $\mu$ L	7 (78)	13 (41)	0,5 (0,3-0,9)	<b>0,049</b>
Neutrófilos > 10.000/ $\mu$ L o < 1500/ $\mu$ L	8 (89)	13 (41)	0,13 (0,02-1)	<b>0,04</b>
Uremia > 40 mg/dL	1 (11)	1 (3)	0,6 (0,15-3,3)	0,582
Na $\leq$ 130 mmol/L	3 (33)	0 (0)	0,16 (0,07-0,33)	<b>0,001</b>
Na $\leq$ 135 mmol/L	6 (66)	10 (31,2)	0,3 (0,1-0,7)	<b>0,005</b>
Albuminemia < 3,1 g/dL	5 (71)	1 (5)	0,11 (0,03-0,14)	<b>&lt;0,001</b>

VNC: vacuna neumocócica conjugada. OMS: organización mundial de la salud. PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. resultados En la columna de la de la derecha, en negrita, los con diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 23. Comparación de variables continuas epidemiológicas, clínicas y de laboratorio en las neumonías causadas por bacterias típicas vs bacterias atípicas.

Variable	Bacteria típica [n=9] mediana (RIQ)	Bacteria atípica[n=32] mediana (RIQ)	P
Edad (meses)	60 (17-78,5)	61,5 (42,2-95)	0,586
Días de fiebre previa	4 (2-5,5)	5 (2-7)	0,702
Saturación de O <sub>2</sub> (%)	94,5 (92-97)	96 (94-98)	0,321
Leucocitos en sangre periférica (/μL)	17.910 (13.300-29.245)	12.800 (7.412,5-21.800)	<b>0,049</b>
Neutrófilos en sangre periférica (/μL)	13.100 (11.050-24.000)	8.350 (4.277,5-17.200)	<b>0,049</b>
VPM (fL)	7,7 (7,15-7,91)	7,2 (6,6-8,0)	0,454
PCR (mg/L)	259 (199,5-341,65)	43,5 (18,62-106,6)	<b>0,000</b>
PCT (ng/mL)	18,02 (3,56-59,99)	0,18 (0,09-1,15)	<b>0,003</b>
Albúmina (g/dL)	2,8 (2,3-3,2)	3,6 (3,4-3,6)	<b>0,002</b>
Ratio PCR/VPM	35,97 (25,05-46,08)	5,97 (3,1-14,93)	<b>0,000</b>
Ratio VPM/RP	0,033 (0,025-0,036)	0,021 (0,016-0,025)	0,146
Linfocitos en sangre periférica (/μL)	1.400 (795-2.850)	2.210 (1.300-3.065)	0,505
Ratio N/L	8,51 (3,76-18,13)	3,17 (1,79-6,75)	<b>0,020</b>
Uremia (mg/dL)	27 (22-39)	25 (19-30)	0,524
Na (mmol/L)	134 (129-135)	137 (135-138)	<b>0,010</b>
Hemoglobina (g/dL)	12,1 (10,9-13,1)	12,8 (11,8-13,4)	0,104

VPM: volumen plaquetario medio. PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. Ratio PCR/VPM: ratio volumen plaquetario medio/proteína C reactiva. Ratio VPM/RP: ratio volumen plaquetario medio/recuento plaquetario. Ratio N/L: ratio neutrófilos/linfocitos.

En la columna de la de la derecha, en negrita, los resultados con diferencia estadísticamente significativa.

### 9.3.- Virus vs bacterias atípicas

Se encontró una asociación significativa en la presencia de etiología viral frente a etiología por bacteria atípica en los pacientes menores de 60 meses ( $P = 0,003$ ), en la mayor frecuencia de disnea ( $P = 0,000$ ), en la mayor presencia de pacientes en los estadios de gravedad II o III de la OMS ( $P = 0,018$ ) y en la presencia de crisis de asma asociada ( $P = 0,03$ ). Por el contrario, se asoció significativamente a la etiología

bacteriana atípica frente a la viral el mayor número de días de fiebre previa al diagnóstico ( $P = 0,044$ ), la presencia de dolor torácico y/o abdominal ( $P = 0,026$ ), las cifras de leucocitos en sangre periférica superiores a 15.000/ $\mu\text{L}$  o inferiores a 4.000/ $\mu\text{L}$  y de neutrófilos superiores a 10.000/ $\mu\text{L}$  o inferiores a 1.500/ $\mu\text{L}$  (ambos  $P = 0,018$ ), ratios VPM/RP más bajos ( $P = 0,032$ ) y RNL más elevados ( $P = 0,01$ ). Las diferencias en las variables demográficas, epidemiológicas, clínicas, analíticas y radiográficas entre la neumonía de causa viral y la causada por una bacteria atípica se exponen en las tablas 24 y 25.

Tabla 24. Comparación de variables dicotómicas epidemiológicas, clínicas, radiográficas y de laboratorio en las neumonías causadas por virus vs bacterias atípicas.

Variable	Virus [n=31] n (%)	Bacteria atípica [n=32] n (%)	Riesgo relativo (IC 95%)	<i>p</i>
Sexo masculino	16 (51,6)	15 (47)	1,2 (0,4-3,4)	0,79
Edad < 60 meses	28 (87,5)	15 (47)	8 (2-32)	<b>0,003</b>
Edad > 48 meses	5 (16)	10 (31)	0,1 (0,03-0,4)	<b>0,000</b>
Asma previo	13 (40,6)	6 (19)	2,3 (0,7-7,3)	0,170
Antibioterapia previa	4 (12,5)	22 (69)	0,37 (0,1-1,4)	0,197
Fiebre >3,5 días	11 (35,5)	13 (41)	2,4 (0,8-6,9)	0,121
Dolor torácico	2 (6,3)	5 (16)	0,3 (0,05-1,7)	0,24
Dolor abdominal	1 (3,2)	6 (19)	0,15 (0,01-1,4)	0,09
Dolor torácico y/o abdominal	3 (9,7)	11 (34)	0,2 (0,04-0,8)	<b>0,026</b>
Tos	30 (96,8)	29 (91)	5 (0,35-50)	0,33
Disnea	20 (62,5)	5 (16)	11 (3-39,5)	<b>0,000</b>
Taquipnea	22 (66,8)	21 (66)	NA	0,7
Estadio II o III (OMS)	19 (59,4)	23 (72)	5 (1,4-12,5)	<b>0,018</b>
Crisis de asma	17 (53,1)	7 (22)	4 (1,2-12,2)	<b>0,03</b>
Infiltrado alveolar y/o derrame pleural (OMS)	23 (74)	31 (97)	2,3 (1,7-3,1)	<b>0,002</b>
PCR > 100 mg/L	8 (25)	8 (25)	1,1 (1,1-5)	1
PCT > 1,5 ng/mL	2 (6,3)	4 (18)	0,5 (0,08-3,6)	0,65
Leucocitos > 15.000/ $\mu\text{L}$ o < 4000/ $\mu\text{L}$	4 (12,5)	13 (41)	0,2 (0,05-0,7)	<b>0,018</b>
Neutrófilos > 10.000/ $\mu\text{L}$ o < 1500/ $\mu\text{L}$	4 (12,5)	13 (41)	0,2 (0,05-0,7)	<b>0,018</b>
Uremia > 40 mg/dL	1 (3,1)	1 (3)	NA	0,567
Na $\leq$ 130 mmol/L	1 (3,2)	0 (0)	1,9 (1,5-2,4)	1
Na $\leq$ 135 mmol/L	14 (43,8)	22 (69)	0,5 (0,2-1,6)	0,424
Albuminemia < 3,1 g/dL	1 (3,1)	1 (5)	0,5 (0,04-6)	1

VNC: vacuna neumocócica conjugada. OMS: organización mundial de la salud. PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. En la columna de la de la derecha, en negrita, los resultados con diferencia estadísticamente significativa.



Tabla 25. Comparación de variables continuas epidemiológicas, clínicas y de laboratorio en las neumonías causadas por virus típicas vs bacterias atípicas.

Variable	Virus [n=31] n (%)	Bacteria atípica [n=32] n (%)	P
Edad (meses)	21 (15-37)	61,5 (42,2-95)	<b>0,000</b>
Días de fiebre previa	3 (1-4)	5 (2-7)	<b>0,044</b>
Saturación de O <sub>2</sub> (%)	94,5 (92-97)	96 (94-98)	0,087
Leucocitos en sangre periférica (/μL)	11.400 (8490-12600)	12.800 (7.412,5-21.800)	0,471
Neutrófilos en sangre periférica (/μL)	6.700 (4.100-8.600)	8.350 (4.277,5-17.200)	0,298
VPM (fL)	6,95 (6,5-8,2)	7,2 (6,6-8,0)	0,820
PCR (mg/L)	48 (21,5-92,1)	43,5 (18,62-106,6)	0,915
PCT (ng/mL)	0,3 (0,09-0,62)	0,18 (0,09-1,15)	0,127
Albúmina (g/dL)	3,5 (3,3-3,8)	3,6 (3,4-3,6)	0,753
Ratio PCR/VPM	6,19 (2,68-10,4)	5,97 (3,1-14,93)	0,988
Ratio VPM/RP	0,025 (0,018-0,043)	0,021 (0,016-0,025)	<b>0,032</b>
Linfocitos en sangre periférica (/μL)	2.790 (1.400-5.200)	2.210 (1.300-3.065)	0,158
Ratio N/L	0,73 (0,000-3,13)	3,17 (1,79-6,75)	<b>0,01</b>
Uremia (mg/dL)	19 (14-30)	25 (19-30)	0,295
Na (mmol/L)	136 (134-138)	137 (135-138)	0,506
Hemoglobina (g/dL)	12,1 (10,6-13,3)	12,8 (11,8-13,4)	0,755

VPM: volumen plaquetario medio. PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. Ratio PCR/VPM: ratio volumen plaquetario medio/proteína C reactiva. Ratio VPM/RP: ratio volumen plaquetario medio/recuento plaquetario. Ratio N/L: ratio neutrófilos/linfocitos.

En la columna de la de la derecha, en negrita, los resultados con diferencia estadísticamente significativa.

## 9.4.- Coinfección vs infección única

Se asociaron significativamente con la presencia de coinfección la edad igual a superior a 60 meses ( $P = 0,037$ ), las uremias más elevadas ( $P = 0,02$ ), la mayor frecuencia de natremia inferior a 130 mmol/L ( $P = 0,005$ ) y las cifras más bajas de linfocitos en sangre periférica ( $P = 0,012$ ). La comparación de todas las variables relacionadas con infección única y coinfección quedan expresadas en las tablas 26 y 27.

Tabla 26. Comparación de variables dicotómicas epidemiológicas, clínicas, radiográficas y de laboratorio en las neumonías con coinfección documentada vs infección única.

Variable	Infección única [n=65] n (%)	Coinfección [n=7] n (%)	Riesgo relativo (IC 95%)	P
Sexo masculino	35 (53,8)	4 (57,1)	1,2 (0,3-4,8)	0,836
Edad < 60 meses	45 (69,2)	2 (28,6)	0,2 (0,03-1)	<b>0,037</b>
Edad > 48 meses	27 (41,5)	5 (71,4)	7,1 (0,8-100)	0,08
Asma previo	20 (30,8)	0 (0)	0,8 (0,7-2,2)	0,087
Antibióterapia previa	12 (18,5)	2 (28,6)	0,6 (0,1-2,7)	0,507
Fiebre >3,5 días	32 (49,2)	3 (42,8)	1,1 (0,2-10)	1
No VNC7	42 (64,6)	4 (57,1)	1,9 (0,3-10,4)	0,65
No VNC13	20 (30,8)	4 (5,71)	NA	0,19
Dolor torácico	9 (13,8)	0 (0)	0,9 (0,8-1)	0,297
Dolor abdominal	9 (13,8)	2 (28,6)	2,2 (0,45-2)	0,294
Dolor torácico y/o abdominal	18 (27,7)	2 (28,6)	1,1 (0,2-5)	0,364
Tos	60 (92,3)	7 (100)	1 (1-1,1)	1
Disnea	26 (40)	4 (57,1)	1,9 (0,5-7,9)	0,364
Taquipnea	44 (67,7)	4 (57,1)	NA	0,063
Estadio II o III (OMS)	30 (46,1)	3 (42,9)	0,9 (0,2-3,3)	0,896
Crisis de asma	22 (33,8%)	1 (14,3%)	0,4 (0,05-2,5)	0,302
Infiltrado alveolar y/o derrame pleural (OMS)	58 (89,2)	6 (85,7)	0,8 (0,1-5)	0,868
PCR > 100 mg/L	21 (32,3)	3 (42,9)	1,5 (0,4-6,3)	0,554
PCT > 1,5 ng/mL	9 (13,8)	2 (28,6)	3,7 (0,6-23,5)	0,141
Leucocitos > 15.000/ $\mu$ L o < 4000/ $\mu$ L	21 (32,3)	3(42,9)	1,4 (0,4-5)	0,554
Neutrófilos > 10.000/ $\mu$ L o < 1500/ $\mu$ L	22 (33,8)	3(42,9)	2,5 (0,7-10)	0,159
Uremia > 40 mg/dL	1 (1,5)	2 (28,6)	NA	<b>0,002</b>
Na $\leq$ 130 mmol/L	2 (3,1)	2 (28,6)	1,1 (0,04-0,5)	<b>0,005</b>
Na $\leq$ 135 mmol/L	27 (41,5)	3 (42,9)	1,1 (0,3-5)	0,921
Albuminemia < 3,1 g/dL	6 (9,2)	2 (28,6)	3,3 (0,6-10)	0,148

VNC: vacuna neumocócica conjugada. OMS: organización mundial de la salud. PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. En la columna de la de la derecha, en negrita, los resultados con diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 27. Comparación de variables continuas epidemiológicas, clínicas y de laboratorio en las neumonías con coinfección documentada vs infección única.

Variable	Infección única [n=65] n (%)	Coinfección [n=7] n (%)	P
Edad (meses)	41 (20,5-65)	81 (17-97)	<b>0,045</b>
Días de fiebre previa	3 (2-5)	2 (1-6)	0,929
Saturación de O <sub>2</sub> (%)	95,5 (93-98)	95 (93-96)	0,844
Leucocitos en sangre periférica (/μL)	11.800 (7.960-15.550)	12460 (7.810-22.400)	0,835
Neutrófilos en sangre periférica (/μL)	7.500 (4385-12.950)	11.300 (4.510-19.400)	0,789
VPM (fL)	7,3 (6,63-8)	7,15 (6,57-8,98)	0,450
PCR (mg/L)	50,1 (21,5-124,8)	52,6 (37,7-236,1)	0,332
PCT (ng/mL)	0,3 (0,11-1,14)	6,91 (0,038-75,8)	0,252
Albúmina (g/dL)	3,5 (3,2-3,65)	3,4 (2,45-3,55)	0,439
Ratio PCR/VPM	6,96 (3,15-17,7)	15,65 (6,09-28,89)	0,079
Ratio VPM/RP	0,023 (0,017-0,032)	0,042 (0,022-0,057)	0,139
Linfocitos en sangre periférica (/μL)	2.400 (1.400-3850)	1.400 (700-2.390)	<b>0,012</b>
Ratio N/L	3 (1,7-6,12)	6,57 (1,29-16,14)	0,504
Uremia (mg/dL)	22 (16,5-30)	27 (22-42)	<b>0,03</b>
Na (mmol/L)	136 (134-138)	136 (128-138)	0,804
Hemoglobina (g/dL)	12,5 (11,4-13,2)	13,1 (11,1-13,5)	0,866

VPM: volumen plaquetario medio. PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. Ratio PCR/VPM: ratio volumen plaquetario medio/proteína C reactiva. Ratio VPM/RP: ratio volumen plaquetario medio/recuento plaquetario. Ratio N/L: ratio neutrófilos/linfocitos.

En la columna de la de la derecha, en negrita, los resultados con diferencia estadísticamente significativa.

## 10. ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS EVOLUTIVAS Y DE GRAVEDAD SEGÚN EL GRUPO ETIOLÓGICO Y LA PRESENCIA O NO DE COINFECCIÓN

### 10.1.- Virus vs bacterias

La presencia de neumonía complicada fue significativamente superior en los pacientes con neumonía bacteriana ( $P = 0,001$ ), al igual que lo fueron los días que los pacientes recibieron antibióticos ( $P = 0,001$ ). Por otra parte, la etiología bacteriana no se diferenció de la vírica en el número de días de estancia ni los de presencia de fiebre, pero sí en la frecuencia oxigenoterapia y en los días de necesidad de oxígeno, que fueron significativamente mayores en los pacientes con etiología viral ( $P = 0,031$  y  $P = 0,032$ , respectivamente) (tablas 28 y 29).

Tabla 28. Comparación de los datos de gravedad de los pacientes con neumonía víricas vs bacterianas.

Variable	Etiología viral [n=31] n (%)	Etiología bacteriana [n=41] n (%)	Riesgo relativo (IC 95%)	<i>P</i>
Oxigenoterapia	20 (64,5)	15 (36,6)	3,3 (1,25-10)	<b>0,031</b>
Ingreso en UCIP	4 (12,9)	7 (17,1)	1,1 (0,5-2,4)	0,811
OAF	4 (12,9)	6 (14,6)	0,9 (0,2-3,3)	1
Sepsis grave/shock séptico	0 (0)	2 (4,9)	1,8 (1,4-2,2)	0,448
Neumonía complicada	4 (12,5)	17 (50)	3,3 (1,2-10)	<b>0,001</b>

UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos. OAF: oxigenoterapia de alto flujo.

En la columna de la de la derecha, en negrita, los resultados con diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 29. Comparación de los datos evolutivos de los pacientes con neumonía víricas vs bacteriana.

Variable	Etiología viral [n=31] n (%)	Etiología bacteriana [n=41] n (%)	<i>P</i>
Días de estancia, mediana (RIQ)	6 (5-7)	6 (4-8,5)	0,581
Días de fiebre, mediana (RIQ)	1 (1-1)	1 (1-2,5)	0,852
Días de oxigenoterapia, mediana (RIQ)	2 (0-5)	0 (0-2,5)	<b>0,032</b>
Días de antibioterapia, mediana (RIQ)	9 (7-10)	11 (10-14)	<b>0,001</b>

RIQ: rango intercuartílico.

En la columna de la de la derecha, en negrita, los resultados con diferencia estadísticamente significativa.

## 10.2.- Bacterias típicas vs bacterias atípicas

La necesidad de ingreso en la UCIP en los pacientes diagnosticados de NACP por bacteria típica fue significativamente más frecuente ( $P = 0,014$ ) y también lo fue la incidencia de sepsis grave o shock séptico ( $P = 0,006$ ). Asimismo, estos pacientes tuvieron un número de días de estancia hospitalaria y de días de fiebre significativamente superiores ( $P = 0,041$  y  $0,006$ , respectivamente) a los de los pacientes en los que se documentó una bacteria atípica. El número de días de antibioterapia y el número de días con necesidad de oxígeno no fueron significativamente diferentes (tablas 30 y 31).

Tabla 30. Comparación de los datos de gravedad de los pacientes con neumonía por bacterias típicas vs aquellos con bacterias atípicas.

Variable	Bacteria típica [n=9] mediana (RIQ)	Bacteria atípica[n=32] mediana (RIQ)	Riesgo relativo (IC 95%)	P
Oxigenoterapia	5 (55,5)	10 (31,2)	2,8 (0,6-12,5)	0,248
UCIP	4 (44,4%)	3 (9,4%)	0,3 (0,1-0,7)	<b>0,014</b>
OAF	3 (33,3)	3 (9,4%)	0,3 (0,1-1)	0,072
Sepsis grave/shock séptico	2 (22)	0 (0)	0,2 (0,1-0,4)	<b>0,006</b>
Neumonía complicada	5 (56)	16 (50)	0,8 (0,3-2,5)	0,768

UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos. OAF: oxigenoterapia de alto flujo.

En la columna de la de la derecha, en negrita, los resultados con diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 31. Comparación de los datos evolutivos de los pacientes con neumonía por bacterias típicas vs aquellos con bacterias atípicas.

Variable	Bacteria típica [n=9] mediana (RIQ)	Bacteria atípica [n=32] mediana (RIQ)	P
Días de estancia, mediana (RIQ)	10 (6-15)	6 (4-8)	<b>0,041</b>
Días de fiebre, mediana (RIQ)	2 (2-11)	1 (1-2)	<b>0,006</b>
Días de oxigenoterapia, mediana (RIQ)	1 (0-10)	0 (0-1)	0,128
Días de antibioterapia, mediana (RIQ)	17 (10-33)	11 (10-14)	0,106

RIQ: rango intercuartílico.

En la columna de la de la derecha, en negrita, los resultados con diferencia estadísticamente significativa.

### 10.3.- Virus vs bacterias atípicas

Tanto la necesidad de oxígeno ( $P = 0,019$ ) como los días de oxigenoterapia ( $P = 0,036$ ) fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con infecciones virales. La presencia de neumonía complicada ( $P = 0,004$ ) y la duración de la antibioterapia ( $P = 0,000$ ) fueron significativamente superiores en los pacientes con NAC por bacterias atípicas, como puede verse en las tablas 32 y 33.

Tabla 32. Comparación de los datos de gravedad de los pacientes con neumonía por virus vs aquellos con bacterias atípicas.

Variable	Virus [n=31] mediana (RIQ)	Bacteria atípica [n=32] mediana (RIQ)	Riesgo relativo (IC 95%)	<i>P</i>
<b>Oxigenoterapia</b>	20 (64,5)	10 (31,2)	3,8 (1,3-12,5)	<b>0,019</b>
UCIP	4 (12,9)	3 (9,4)	1,2 (0,2-6)	1
OAF	4 (12,9)	3 (9,4)	1,25 (0,25-10)	1
Sepsis grave/shock séptico	0 (0)	0 (0)	NA	1
<b>Neumonía complicada</b>	4 (12,5)	16 (50)	0,14 (0,04-0,5)	<b>0,004</b>

UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos. OAF: oxigenoterapia de alto flujo.

En la columna de la de la derecha, en negrita, los resultados con diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 33. Comparación de los datos evolutivos de los pacientes con neumonía por virus típicas vs aquellos con bacterias atípicas.

Variable	Virus [n=31] mediana (RIQ)	Bacteria atípica [n=32] mediana (RIQ)	<i>P</i>
<b>Días de estancia, mediana (RIQ)</b>	6 (5-7)	6 (4-8)	0,690
<b>Días de fiebre, mediana (RIQ)</b>	1 (1-1)	1 (1-2)	0,638
<b>Días de oxigenoterapia, mediana (RIQ)</b>	2 (0-5)	0 (0-2)	0,036
<b>Días de antibioterapia, mediana (RIQ)</b>	9 (7-10)	12 (10-14)	<b>0,000</b>

RIQ: rango intercuartílico.

En la columna de la de la derecha, en negrita, los resultados con diferencia estadísticamente significativa.

## 10.4.- Coinfección vs infección única

No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa en ningún parámetro evolutivo ni de gravedad en los pacientes con coinfección comparándolos con aquellos con infección única, salvo en la presencia de sepsis grave o shock séptico ( $P = 0,049$ ), aunque el escaso número de pacientes en cada grupo hacen que esta diferencia no se considere relevante (tablas 34 y 35).

Tabla 34. Comparación de los datos de gravedad de los pacientes con neumonía con infección única vs aquellos con coinfección.

Variable	Infección única [n=65] mediana (RIQ)	Coinfección [n=7] mediana (RIQ)	Riesgo relativo (IC 95%)	P
Oxigenoterapia	31 (47,7)	4 (57,1)	1,5 (0,3-7,3)	0,608
UCIP	9 (13,9)	2 (28,6)	2,3 (0,5-10,2)	0,294
OAF	8 (12,3)	2 (28,6)	2,5 (0,6-10)	0,229
Sepsis grave/shock séptico	1 (1,5)	1 (14,3)	5,9 (1,2-28,8)	<b>0,049</b>
Neumonía complicada	21 (32,3)	4 (57,1)	4,2 (0,7-25,2)	0,17

UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos. OAF: oxigenoterapia de alto flujo.

En la columna de la de la derecha, en negrita, los resultados con diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 35. Comparación de los datos evolutivos de los pacientes con neumonía con infección única vs aquellos con coinfección.

Variable	Infección única [n=65] mediana (RIQ)	Coinfección [n=7] mediana (RIQ)	P
Días de estancia, mediana (RIQ)	6 (4-8)	4 (3-15)	0,407
Días de fiebre, mediana (RIQ)	1 (1-2)	1 (1-11)	0,743
Días de oxigenoterapia, mediana (RIQ)	0 (0-3)	1 (0-6)	0,866
Días de antibioterapia, mediana (RIQ)	10 (8-14)	10 (8-21)	0,612

RIQ: rango intercuartílico.

En la columna de la de la derecha, en negrita, los resultados con diferencia estadísticamente significativa.

## 11. MODELOS DE PREDICCIÓN (*SCORES*) DEL GRUPO ETIOLÓGICO DE UNA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN LA EDAD PEDIÁTRICA PREVIOS AL CONOCIMIENTO DE LOS DATOS MICROBIOLÓGICOS. DIFERENCIACIÓN DE ETIOLOGÍA VIRAL *VS* BACTERIANA Y DENTRO DE LA BACTERIANA, DE BACTERIA TÍPICA *VS* BACTERIA ATÍPICA

Como se describe en la metodología, utilizando riesgos relativos significativos de datos clínicos, analíticos, epidemiológicos y radiográficos, se desarrollaron unos sistemas de puntuación (*scores*) que diferencian, en primer lugar, a los pacientes con etiología bacteriana de su NACP de aquellos con etiología viral y, en segundo lugar, dentro de los que su proceso es de etiología bacteriana, aquellos cuya neumonía está causada por bacterias típicas de aquellos en los que está causada por bacterias atípicas. En la tabla 36 se exponen los datos con las diferencias significativas entre las NACP de causa viral y bacteriana. En la tabla 37 (*score* 1) se muestra la puntuación asignada a cada parámetro, lo que se hizo en función de la potencia del riesgo relativo.

Tabla 36. Datos epidemiológicos, clínicos, analíticos y radiográficos con diferencias significativas entre las NACP de origen viral y bacteriano.

Variable	Etiología viral (31). N (%)	Etiología bacteriana (41). N (%)	Riesgo relativo (IC 95%)	P
Edad > 48 meses	5 (16)	28 (68)	2,5 (1,5-4,0)	<0,001
Fiebre > 3,5 días	11 (35)	24 (58)	1,4 (0,9-2,2)	0,05
No VNC7	27 (87)	19 (46)	2,0 (1,3-2,9)	<0,001
No VNC13	5 (16)	20 (48)	1,8 (1,2-2,6)	0,001
Crisis de asma	17 (53)	7 (17)	0,4 (0,2-0,8)	0,001
"Infiltrado alveolar y/o derrame pleural" (OMS)	23 (74)	40 (97)	2,4 (1,8-3,3)	0,02
Leucocitos > 15.000/ $\mu$ L o < 4000/ $\mu$ L	4 (12,5)	20 (48)	1,9 (1,3-2,7)	0,001

VNC: vacunación antineumocócica conjugada. OMS: Organización Mundial de la Salud.



Tabla 37. Puntuaciones del **SCORE 1**.

Parámetro	Sí	No
Duración de la fiebre previa > 3,5 días	3	1
Crisis de asma	1	3
Leucocitos > 15.000 o < 4.000/ $\mu$ L	3	1
$\geq 1$ dosis de VNC 7 ó 13	1	2
Edad > 48 meses	4	1
“Infiltrado alveolar y/o derrame pleural” (OMS)	3	1

VNC: vacunación antineumocócica conjugada. OMS: Organización Mundial de la Salud.

Si se **multiplican** las puntuaciones de cada parámetro y el resultado es menor de 6, la probabilidad de que la neumonía esté causada por un virus es del 100% y de 0% de que tenga etiología bacteriana. Si la multiplicación es igual a superior a 6, existen elevadas probabilidades de que el proceso se deba a una causa bacteriana.

El área bajo la curva para este *score 1* es de 0,88 (IC 95% 0,81-0,96). Para una puntuación de 7, la sensibilidad para diferenciar la etiología bacteriana de la vírica es del 92% (IC 95%: 80-98) y la especificidad del 58% (IC 95%: 39-75). El índice de probabilidad positivo previo al test, es de 2,2 y el índice de probabilidad negativo, de 0,14 (Figuras 5 y 6).

**La reducción de la terapia antibiótica aplicando este *score 1* hubiera sido del 55% de los pacientes en que se utilizó, sin documentarse causa bacteriana *a posteriori*.**

En los pacientes con NACP de etiología bacteriana según el *score* previo, se desarrolló otro sistema de puntuación para diferenciar la etiología bacteriana típica de la bacteriana atípica, antes del conocimiento de los resultados microbiológicos, utilizando también riesgos relativos significativos de datos exclusivamente analíticos.

En la tabla 38 se exponen los datos con las diferencias significativas entre las NACP causadas por bacterias típicas frente a bacterias atípicas y en la tabla 39 (*score* 2) se muestra la puntuación asignada a cada parámetro, también elegida en función de la potencia del riesgo relativo.

Tabla 38. Valores analíticos con las diferencias significativas entre las NACP causadas por bacterias típicas frente a las causadas por bacterias atípicas.

Variable	Bacteria atípica (41). N (%)	Bacteria típica (9). N (%)	Riesgo relativo (IC 95%)	P
Leucocitos > 15.000 o < 4000/μL	13 (41)	7 (78)	1,9 (1,1-3,3)	0,049
Neutrófilos > 10.000 o < 1500/μL	13 (41)	8 (89)	7,6 (1-55)	0,04
PCR > 100 mg/L	8 (25)	9 (100)	26 (1,6-424)	0,02
PCT > 1,5 ng/mL	4/22 (18)	5/6 (83)	10,5 (1,4-77)	0,02
Albuminemia < 3,1 g/dL	1 (5)	5 (71)	8,7 (2,2-34)	< 0,001
Natremia < 135 mmol/L	6 (31)	6 (66)	3,5 (1,5-8,3)	0,005

PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina.

Tabla 39. Puntuaciones del **SCORE 2**.

Parámetro	Sí	No
PCR > 100 mg/L	5	0
PCT > 1,5 ng/mL, o Albúmina < 3,1 g/dL, o Natremia < 135 mmol/L	5	0
Leucocitos > 15.000 o < 4.000/ $\mu$ L	1	0
Neutrófilos >10.000 o <1.500/ $\mu$ L	1	0

PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina.

Si se **suman** las puntuaciones de cada parámetro y el resultado es menor de 6, la probabilidad de que la neumonía esté causada bacterias atípicas es del 100% y de que sea bacteriana típica del 0%. Si la suma es superior a 8, la probabilidad de etiología bacteriana típica, es del 100%. Si la suma es de 6 a 8, ambas etiologías son posibles, aunque es más probable la etiología bacteriana atípica.

El área bajo la curva para este *score 2* es de 0,92 (IC 95% 0,82-1). Para una puntuación de 8,5, la sensibilidad para diferenciar etiología bacteriana típica de bacteriana atípica es del 83% (IC 95%: 63-95%) y la especificidad del 90% (IC 95% 55-99%). El índice de probabilidad positivo previo al test, es de 8,3 y el índice de probabilidad negativo, de 0,19 (Figuras 7 y 8).

Figura 5. Área bajo la curva del score 1.

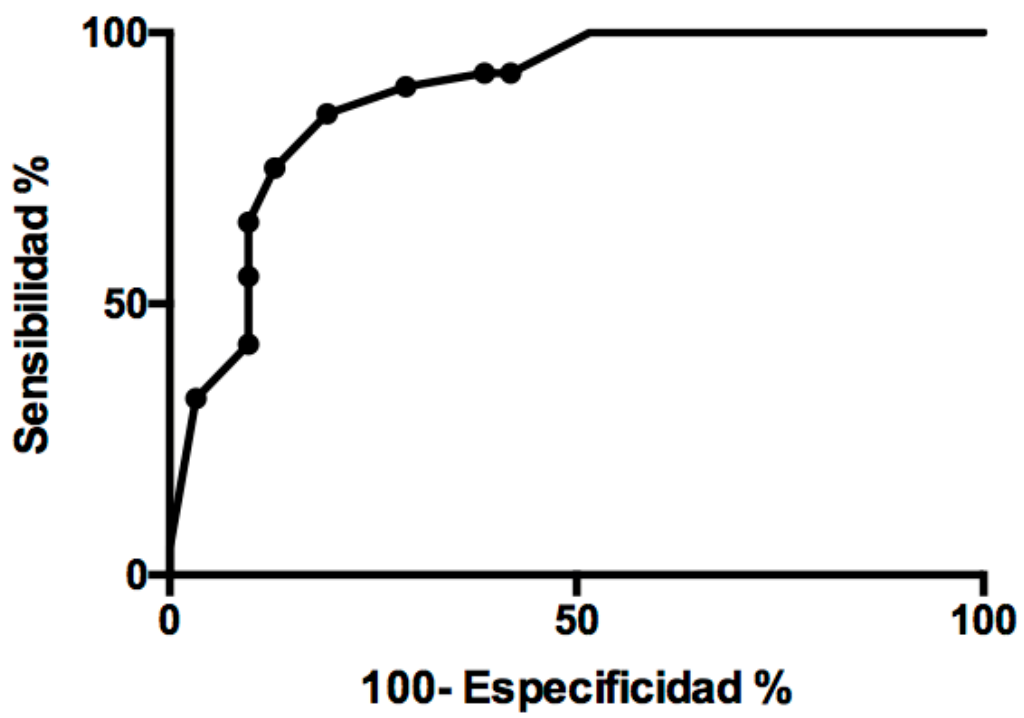


Figura 6. Distribución de los pacientes con NAC documentada vírica y bacteriana según la puntuación obtenida en el score 1.

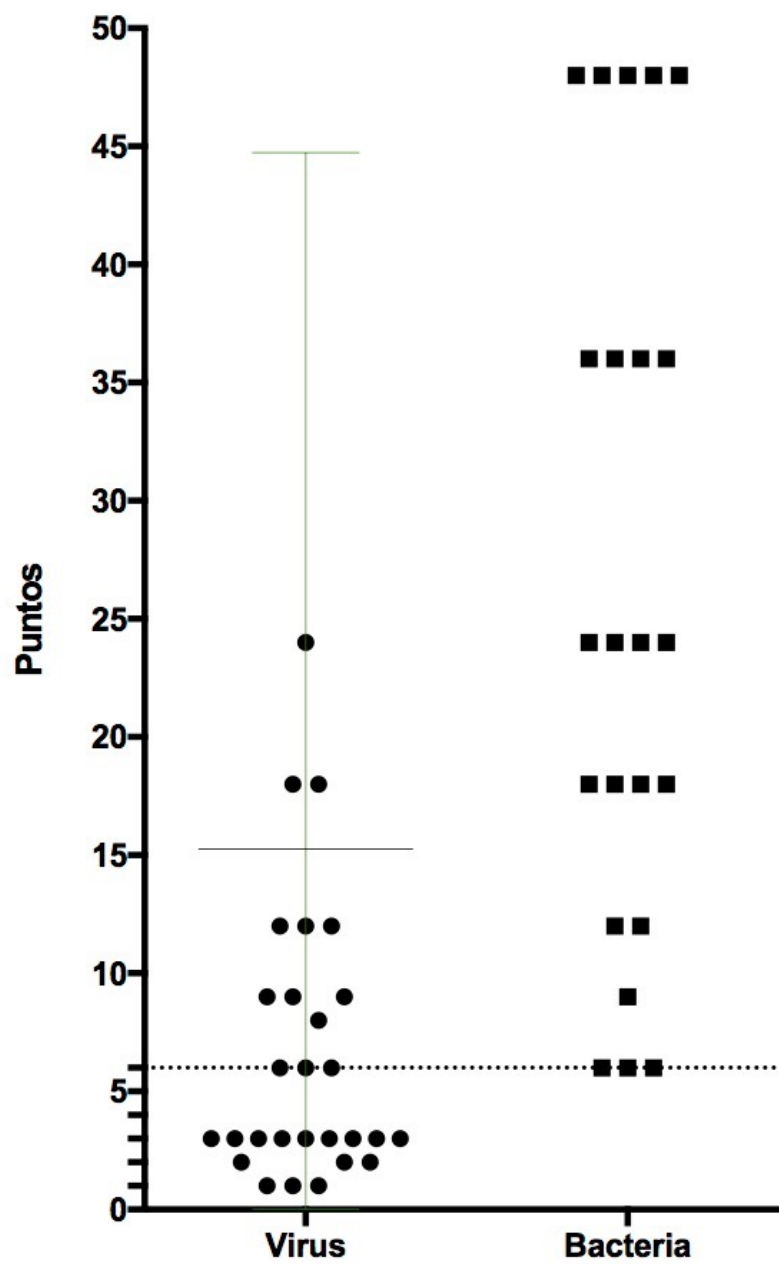


Figura 7. Área bajo la curva del score 2.

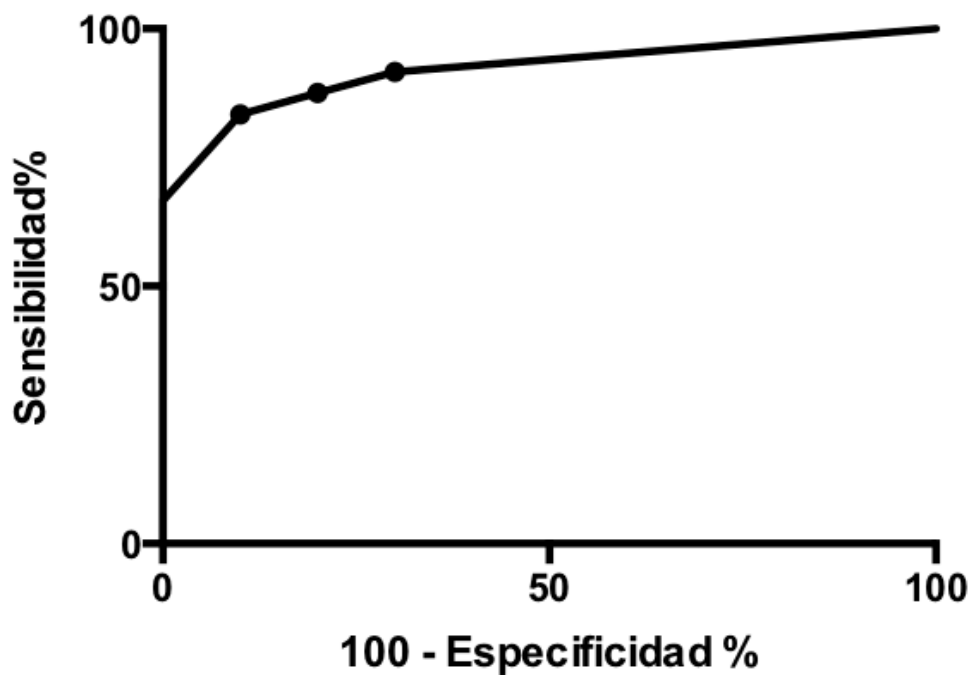
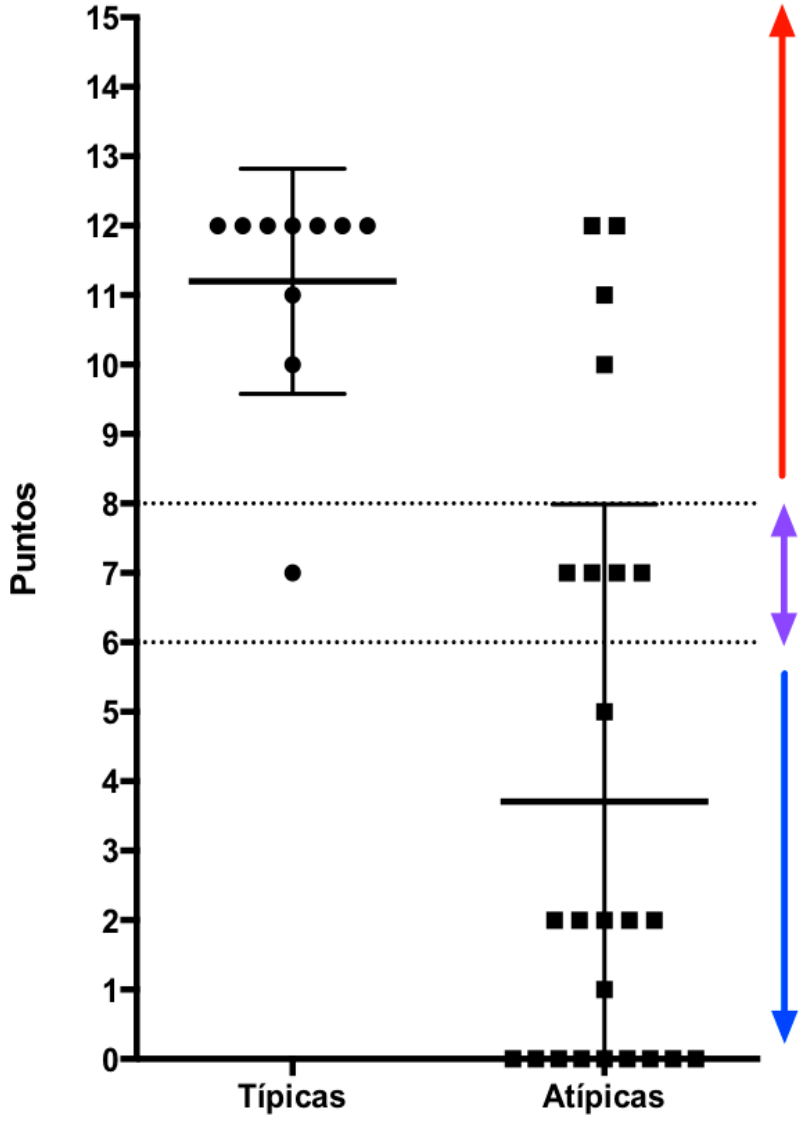


Figura 8. Distribución de los pacientes con NAC documentada por bacteria típica o atípica según la puntuación obtenida en el score 2.









# Discusión



## **1. CONSIDERACIONES GENERALES**

La neumonía adquirida en la comunidad en la edad pediátrica es una enfermedad muy importante, como ya comentamos inicialmente, debido a su gran frecuencia. En el año 2015 causó, globalmente, el 15% de las muertes en menores de 5 años y cerca de un millón de muertes si tenemos en cuenta a los niños y a los adolescentes de todas las edades. La NACP tiene una incidencia, morbilidad y mortalidad mucho mayor en los países en vías de desarrollo. Pero no podemos olvidar que, en los países de nuestro entorno, tiene una incidencia elevada también y, aunque su mortalidad es escasa, es una de las causas más frecuentes de hospitalización pediátrica. En EE. UU., donde podemos pensar que los datos son comparables a los de nuestro medio, se calcula que ingresaron por esta enfermedad 620/100.000 menores de 2 años, 238/100.000 entre los niños de 2 a 4 años, 101/100.000 entre los de 5 y 9 años y 42/100.000 en las edades de 10 a 17 años [182].

Por otra parte, por experiencia personal, por el conocimiento transmitido de la literatura científica y por los datos de nuestro estudio, sabemos que la NACP no tiene habitualmente en los sistemas sanitarios de los países occidentales una gestión adecuada en lo referente a la terapia antibiótica. Siendo de conocimiento generalizado entre los profesionales que los virus son los agentes productores principales de estos procesos, la frecuencia de utilización de antibióticos en nuestros hospitales es muy elevada, y alcanza habitualmente el 90% cuando su tasa queda referida en estudios publicados en hospitales de países con recursos sanitarios elevados [10,146]. Para nosotros, es evidente que el tratamiento de la NACP, en nuestro medio, tiene un amplio margen de mejora en cuanto al uso apropiado de antibióticos.

Las técnicas de diagnóstico microbiológico han avanzado en los últimos años, particularmente con la incorporación generalizada al diagnóstico de las técnicas moleculares, que ya permiten, y permitirán más aún en el futuro cercano, una mejoría en el rendimiento de los estudios microbiológicos para el diagnóstico etiológico de los

procesos infecciosos. Cuanto mayor sea este rendimiento, más adecuado será el uso de los antibióticos. Pero el diagnóstico microbiológico de la NACP es aún un reto y está lejos de conseguirse con muestras corporales accesibles [82].

Las pruebas a la cabecera del paciente, para diferenciar la neumonía bacteriana de la viral, serían necesarias con urgencia, y ya existen algunas disponibles, pero esta tecnología no puede todavía ser utilizada en la rutina de trabajo y, menos aún, en los países en vías de desarrollo, donde el uso apropiado de antibióticos no solo es muy importante para evitar las consecuencias de su administración innecesaria, sino que reservar los antibióticos para los pacientes que realmente los necesitan, es algo crítico en términos económicos [82].

En el momento presente, a pesar de los avances microbiológicos, en muy pocas ocasiones es posible conocer la etiología de una NAC en niños y adolescentes que permita instaurar una antibioterapia dirigida, o bien no iniciarla al estar seguro de que su uso es fútil y solo condicionaría problemas potenciales, tanto para el paciente, como para la comunidad.

La consideración de que la optimización de la gestión diagnóstica y terapéutica de este frecuente proceso podría contribuir de manera significativa al uso apropiado de antibióticos y el hecho de que, a pesar de su elevada frecuencia, no existe un volumen de datos etiológicos definitivos con los que los clínicos puedan utilizar terapias empíricas completamente adecuadas, nos llevó a plantear el estudio que acabamos de presentar. En él hemos analizado un gran número de variables demográficas, clínicas, epidemiológicas, analíticas, radiográficas, de gravedad y evolutivas en los niños y adolescentes con NAC que requerían ingreso hospitalario. En estos se ha realizado un estudio microbiológico muy extenso, con la mayor parte de las técnicas no agresivas y muestras corporales disponibles en la actualidad, con el objetivo de hallar las correlaciones de todos los datos de los que se puede disponer en los primeros momentos del diagnóstico, antes del ingreso hospitalario de los pacientes, con las diversas etiologías. También hemos analizado las diferencias de todos estos factores y de la etiología en dos grandes grupos de edad, cuyas causas de NAC es ampliamente

reconocido que son diferentes [182]: los menores de 5 años y los iguales o mayores de esa edad. Pensamos que la asociación de diversas variables a determinados agentes microbianos ayudaría al clínico en la toma de decisiones de la antibioterapia ante un paciente determinado.

Con las variables que más se asociaban a los diversos grupos etiológicos, finalmente, hemos establecido unos sistemas de puntuación (*scores*) que tienen el objetivo de que el clínico pueda diferenciar de una manera rápida, sencilla y lo más segura posible, el grupo etiológico más probable causante del proceso ante un paciente determinado y contribuir a la optimización del tratamiento antibiótico en la NAC en los niños y los adolescentes.

## **2. CONSIDERACIONES SOBRE EL RECLUTAMIENTO DE LOS PACIENTES**

Existen diferencias significativas entre los pacientes reclutados en el estudio, los participantes, y aquellos que cumplían los criterios para ser reclutados, pero no lo fueron por diversas circunstancias. Los pacientes no reclutados tenían el proceso neumónico, de manera significativa, con más frecuencia en otoño frente a otras épocas del año y, radiográficamente, se clasificaron como tener “otros infiltrados” de la OMS [133] con una frecuencia significativamente superior a la de los participantes. Es más que probable que ambos datos tengan una causa común. Durante el estudio, la NAC causada por VRS, fue propia del otoño y, aunque las neumonías virales podían tener cualquier patrón radiográfico, los “otros infiltrados” de la OMS incidían significativamente con más frecuencia en la neumonía viral. Este diagnóstico radiográfico, la clásicamente denominada bronconeumonía, es fácil que haya podido pasar inadvertido con alguna frecuencia a los médicos que reclutaban pacientes en los servicios de urgencia. Esta disminución de pacientes reclutados en otoño y con este patrón radiográfico de la OMS, generalmente asociado a los virus, puede suponer un sesgo de selección en el estudio a favor de las neumonías bacterianas y una disminución de las neumonías víricas, particularmente las causadas por VRS, el virus de mayor incidencia en el otoño no solo en nuestro estudio, sino en otros realizados en

España y en otros países del hemisferio norte [10,22]. Además, muchos estudios encuentran que los virus son los agentes causantes de NAC en la infancia con más frecuencia [10,37,124,137,141,146,150,154,155], lo que ocurre también en nuestro estudio, a pesar de este posible sesgo de selección, que infravaloraría su frecuencia real.

### **3. CONSIDERACIONES SOBRE LAS VARIABLES ANALIZADAS Y SUS DIFERENCIAS EN LOS PACIENTES MENORES DE 60 MESES O DE ESA EDAD O SUPERIOR**

3.1.- La NACP ocurrió **en dos terceras partes de los casos en menores de 60 meses**. En este grupo de edad fue significativamente superior la asociación a crisis de asma. La presencia de exacerbación asmática asociada a NAC en menores de 5 años es un dato de conocimiento general, pues los episodios de la denominada *wheezing bronchitis* en lengua inglesa o las crisis de asma asociadas o desencadenadas por infecciones respiratorias son mucho más frecuentes en los niños pequeños [125,214,216]. Un gran porcentaje de nuestros pacientes, 42,4%, se encuadraron como graves o muy graves según la clasificación de la OMS, dato que era esperable por la procedencia de los pacientes, todos hospitalizados. La proporción de pacientes graves fue superior en el grupo de los menores de 5 años. Este dato podría estar relacionado con la mayor presencia de exacerbación asmática en este grupo de edad, que condiciona la presencia de trabajo respiratorio con mayor frecuencia. No se encontraron diferencias en la estacionalidad en las diversas edades de los pacientes.

La mayor frecuencia de **inmunización** con VNC7 en los mayores o iguales a 60 meses y de VNC13 en los menores, tiene una explicación temporal muy simple. Antes de 2010, en la Comunidad de Madrid, la inmunización empleada era la VNC de 7 serotipos, por lo que es lógico que los pacientes mayores están inmunizados con ella. La VNC frente a 13 serotipos empezó a usarse en mayo de 2010, y nuestro estudio abarcó el período

entre abril de 2012 y marzo de 2015, por lo que a la mayoría de los menores de 60 meses se les había administrado.

3.2.- Los datos más frecuentes de la **anamnesis** fueron, como está descrito, la fiebre y la tos, que la tuvieron el 95,4% y el 94%, respectivamente de los pacientes [182,233]. Disnea la referían el 57,4%, y fue el tercer síntoma en frecuencia, significativamente más presente en los niños más pequeños. El dolor torácico o el dolor torácico y/o abdominal se presentaron en un 26,5% de los pacientes y fue significativamente más frecuente en los niños mayores y adolescentes, aunque esto ha de atribuirse, lógicamente, a la mejor comunicación con los pacientes cuanto mayor es su edad.

Los datos de la **exploración física** más frecuentes fueron la taquipnea (73%) y el trabajo respiratorio (43,7%), también como está ampliamente descrito [182,232]. En nuestros pacientes, la taquipnea fue significativamente más frecuente en el grupo de edad de 5 años o superior. No damos mucha significación a este dato pues las definiciones de taquipnea empleadas por la OMS tienen una variación muy importante entre los niños de 1 a 4 años, a los que dan como valor normal menos de 40 respiraciones por minuto (rpm), y los de 5 ó más años cuyo valor normal consideran menos de 20 rpm, sin existir valores intermedios. La hipoxia considerada como saturación transcutánea de O<sub>2</sub> igual o inferior al 90% ocurrió en el 15% de los casos, sin diferencias por grupo de edad. Se diagnosticó clínicamente de deshidratación al 5,3% de los niños o adolescentes y la afectación del nivel de consciencia, la incapacidad absoluta para la ingesta o la cianosis franca fueron muy infrecuentes.

3.3.- Los **datos radiográficos** mostraron un predominio de la presencia de “infiltrado alveolar y/o derrame pleural” de la OMS (85,4%) [133]. Esta categorización radiográfica fue significativamente más frecuente en los pacientes con 5 ó más años. Por otra parte, la descripción como “otros infiltrados”, aunque mucho menos frecuente, se describió mayoritariamente (90,9%) en niños menores de 5 años. Estos datos se comentarán con detalle al asociarlos a los resultados microbiológicos, pero es importante indicar aquí que, a pesar de que la causa más frecuente de NACP en nuestra serie fueron los virus, no lo ha sido la presencia de “otros infiltrados”, lo que



indica que no hay ningún patrón radiográfico de la OMS característico de ninguna etiología. Muchas neumonías virales se catalogaron como “infiltrado alveolar y/o derrame pleural”. En las series que realizan estudios etiológicos de NACP y que utilizan nuestros mismos criterios radiográficos, no presentan, como ocurre en nuestro estudio, datos de posibles correlaciones entre los patrones radiográficos y la etiología [10,77,148].

3.4.- Dentro de los datos de la **hematimetría**, destacan los valores globalmente elevados de leucocitos en sangre periférica (mediana 14.800/ $\mu$ L), con leucocitosis y neutrofilia por encima de 15.000/ $\mu$ L y 10.000/ $\mu$ L en más de la mitad de los pacientes (53,8% y 52,9%, respectivamente). La mediana del valor de los neutrófilos totales en sangre periférica fue, también, elevada (10.100/ $\mu$ L), significativamente mayor en los pacientes mayores o iguales a 60 meses. La RNL fue también superior en este grupo de edad. Ambos datos reflejan la mayor frecuencia de neumonías bacterianas en los niños mayores.

No se objetivaron linfocitosis importantes en sangre periférica (mediana 2.430/ $\mu$ L), pero la cifra de linfocitos en sangre periférica sí fue significativamente superior en los menores de 60 meses, reflejo, en esta ocasión, de la mayor frecuencia de la causa viral en este grupo de edad. Los valores de VPM fueron inferiores a 8 fL en el 79,2% de los casos y su valor mediano menor de 8 fL (7,15 fL). La ratio VPM/RP fue, por otra parte, inferior a 0,035 en el 83,2% de los casos y su valor mediano, bajo: 0,021. Estos datos relacionados con el volumen y el recuento plaquetario se correlacionan con la mayor etiología viral que tiene la serie en su conjunto [187,188,189].

Entre los datos **bioquímicos y de biomarcadores**, destaca, en primer lugar, la baja frecuencia de uremias elevadas, por encima de 40 mg/dL, que fue del 6% de la serie. Esto se correlaciona con una proporción baja, y similar (5,3%), de la deshidratación objetivada clínicamente. El valor mediano de la uremia fue significativamente superior en los menores de 5 años, reflejo de la mayor tendencia a la depleción de volumen de los niños más pequeños.

Los valores de la PCR fueron muy variables. Su valor mediano fue más alto en mayores o iguales de 60 meses, aunque sin alcanzar significación estadística. Los valores de la PCT fueron también muy variables, y sin predominar los valores más elevados en ningún grupo de edad. El valor elevado de la ratio PCR/VPM, considerado por algunos como sugestivo de neumonía bacteriana [192], no tuvo en nuestros pacientes ninguna diferencia entre los dos grupos de edad analizados.

La hiponatremia fue un hallazgo muy frecuente en los niños y adolescentes con NAC (40%). A pesar de estar descrita su asociación frecuente a SIADH, hubo muy pocos pacientes que cumplieran los criterios ciertos o probables de ella (13%). Como queda reflejado en un trabajo con nuestra serie de pacientes, ya publicado, consideramos que la hiponatremia es un marcador asociado con mayor frecuencia a los procesos que cursan con mayor inflamación: las neumonías bacterianas [233].

3.5.- El análisis de los datos de **evolución y gravedad** no muestra diferencias significativas en los grupos de edad en la estancia hospitalaria, que no consideramos larga (mediana de 5 días). Precisaron oxigenoterapia el 43% de los pacientes, con una frecuencia y duración significativamente superiores en los menores de 5 años. La presencia de sepsis grave o shock séptico fue excepcional, solo 3 casos (2%). De ellos, un paciente tuvo una coinfección por *S. pyogenes* y hMPV y fue el único paciente de la serie que requirió ventilación mecánica invasiva. Otro, tuvo una neumonía neumocócica y, en el tercero, no se obtuvo documentación microbiológica.

**Complicaciones pulmonares de la neumonía las tuvieron cerca del 30%** de los pacientes, mayoritariamente DPP, que fue complicado en aproximadamente 1 de cada 5 casos. Tanto la NCAC, como el DPP y, dentro de este, el DPS, fueron significativamente más frecuentes en los mayores o iguales a 60 meses. No ocurrió esto con los DPC, que incidieron por igual en ambos grupos de edad. Solo tuvieron un volumen significativo una cuarta parte de los DPP, por lo que solo se realizó toracocentesis en 11 ocasiones. Cuando se llevó a cabo, en la mayoría, 10 pacientes, fue precisa terapia local con drenaje pleural, con o sin el empleo de terapia fibrinolítica local.

**Recibieron antibioterapia el 96,7%** de los pacientes, cifras habituales en nuestro medio y en otros países occidentales [10,146]. Es llamativo el dato de que las antibioterapias fueron significativamente más prolongadas en los mayores o iguales a 60 meses, grupo con mayor frecuencia de neumonías bacterianas. Esto refleja, tanto la prolongación cuando se conoce la etiología, como la mayor tendencia de los clínicos a suspender antes los tratamientos antibióticos en niños pequeños que, con más frecuencia tienen, de manera documentada microbiológicamente o no, datos compatibles con neumonía viral. Esta retirada precoz de la antibioterapia cuando los datos, considerados por otro médico no son compatibles con neumonía bacteriana, está bien documentada por Garber y Quinonez [234] y, en nuestra experiencia personal, es habitual. De las antibioterapias empleadas, el 92,5% lo fueron para la cobertura de bacterias típicas, sin encontrarse diferencias en relación con los grupos de edad analizados. Todos los datos expuestos contrastan con la etiología mayoritariamente viral de las NAC de los pacientes y, dentro de las neumonías bacterianas, la mayor frecuencia de bacterias atípicas. Tampoco se usa con una frecuencia significativamente superior la terapia empírica que de cobertura para bacterias atípicas en los iguales o mayores de 5 años, edad considerada habitual de estos agentes etiológicos. Estos datos deben hacer reflexionar sobre la terapia empírica indicada en la mayor parte de las guías nacionales e internacionales [9,26,27,28,29].

#### **4. CONSIDERACIONES SOBRE LOS RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS**

4.1.- El **esfuerzo en el diagnóstico microbiológico** en nuestro estudio ha sido intenso. Se han realizado gran número de las técnicas microbiológicas disponibles en los años en los que se reclutaron los pacientes (2012-2015), incluidas pruebas moleculares en sangre y en secreciones respiratorias. El porcentaje de pacientes en los que se han llevado a cabo los diversos tests ha sido variable, pero siempre elevado. Los hemocultivos se obtuvieron en el 100% de los casos. La PCR de *S. pneumoniae* se realizó en el 70%. En cuanto a la serología, siempre difícil de conseguir en los niños, al

ser precisas dos muestras consecutivas, se obtuvo completa en prácticamente tres cuartas partes de los pacientes. En cuanto a las técnicas moleculares en las secreciones respiratorias, tanto para virus, como para bacterias atípicas, se realizaron en un número muy elevado de casos, cercano al 90%. El estudio microbiológico en el LP, cuando se obtuvo, fue completo en casi todos los pacientes. Si comparamos las tasas de obtención de las distintas muestras biológicas con las de otros trabajos publicados que también intentan hacer estudios etiológicos extensos, vemos que nuestras frecuencias son similares en cuanto a porcentajes de obtención de las dos muestras serológicas consecutivas [77,144,148] o, incluso, superiores [10,20]. En cuanto a la frecuencia de obtención de muestras de secreciones respiratorias, las cifras son similares a las de los estudios referidos, aunque la frecuencia de muestras disponibles para PCR de *S. pneumoniae* en sangre es inferior a la de otros estudios en los que se realizó [10].

4.2.- Se obtuvo **diagnóstico microbiológico de certeza** solo en el 21,8% de los pacientes, situación esperable pues la certeza completa solo puede obtenerse con el crecimiento de los microorganismos en los cultivos de sangre, líquido pleural o muestras de tejido pulmonar, aunque nosotros, consideramos también como certeza a la presencia de antígeno neumocócico en el LP (que ocurrió en un paciente) en base a los datos de la literatura [43,51], de material genético de *S. pneumoniae* en sangre (un paciente) y a la seroconversión de bacterias atípicas (23 casos diagnosticados de NAC por *M. pneumoniae* y uno por *L. pneumophila*). La tasa de bacteriemia fue, como ocurre en todos los estudios de NAC en la edad pediátrica, escasa: 2,6%. En la actualidad está cuestionada la utilidad de la realización de hemocultivos a todos los pacientes pediátricos con NAC [38,39,110,161]. Hubo una tasa de documentación de certeza superior en los pacientes iguales o mayores de 60 meses y, también una mayor documentación de *M. pneumoniae* en este mismo grupo de edad, aunque en ninguna de las dos ocasiones llegó a la significación estadística, probablemente por no ser lo suficientemente elevado el número de casos. Ambas circunstancias muy probablemente reflejen lo mismo: la conocida incidencia superior de NAC por *M. pneumoniae* en los niños mayores y los adolescentes [181,232].

4.3.- La presencia de **antígeno de *S. pneumoniae* en orina** es un diagnóstico de presunción de NAC neumocócica en adultos, pero su falta de sensibilidad y especificidad en los niños ha hecho que no se considere como diagnóstico en la edad pediátrica y no se recomiende su realización. Algunos autores, a pesar de ello, han encontrado cierta utilidad de la antigenuria, indicando que, empleada junto con la presencia de biomarcadores llamativamente elevados (PCR por encima de 100 mg/L y/o PCT por encima de 1,5 ng/mL), podrían ser diagnósticos con alta probabilidad de esta bacteria [50]. Por este motivo, ante la posibilidad de utilizar esta asociación como diagnóstica de alta probabilidad de etiología neumocócica en nuestro estudio, analizamos sus valores en nuestros pacientes. No pudimos demostrar que la antigenuria de *S. pneumoniae* asociada a PCR por encima de 100 mg/L y/o a PCT por encima de 1,5 ng/mL, que tenían 4 pacientes, tuviera ni valores de sensibilidad y especificidad, ni valores predictivos, ni razones de verosimilitud superiores a los que tenía la antigenuria aislada, por lo que no fue considerada diagnóstico de elevada probabilidad.

4.4.- El significado de la presencia de **ácidos nucleicos de *M. pneumoniae* en las secreciones respiratorias de vías altas** es un motivo de controversia en la actualidad. Algún autor indica que su presencia podría deberse a un estado de portador asintomático [65]. Otros, apuntan la posibilidad de que pudiera encontrarse el material genético mediante PCR en casos de presencia prolongada de este agente microbiano tras un episodio de infección respiratoria previa, o bien que representara el inicio de una infección, aún no presente clínicamente [66,67]. Pero también algunos investigadores, en pacientes con NAC, encuentran una correlación elevada entre la conversión serológica de *M. pneumoniae* y su presencia en la nasofaringe, siendo esta presencia corta en el tiempo, lo que hablaría a favor de que pudiera representar de manera muy probable relación causal con el proceso neumónico en estudio [68,69,105,106]. Por este motivo, analizamos las muestras positivas para *M. pneumoniae* en nuestros pacientes y las comparamos con el “patrón oro” actual: la serología. Encontramos, en la correlación con la seroconversión, una especificidad, un valor predictivo positivo y una razón de verosimilitud muy elevadas. Por este motivo, y coincidiendo con los autores mencionados previamente, consideramos la presencia de

material nucleico de bacterias atípicas como diagnóstico de elevada probabilidad de la NAC del paciente.

4.5.- La tasa de **detección global, por cualquier método microbiológico**, excluyendo la antigenuria de *S. pneumoniae*, fue del 74,9%. Esta proporción se encuentra en cifras parecidas o superiores a las de series similares publicadas en la década actual [10,20,106,148], excepto a la de la serie francesa de Catais et al. [153] que documenta el 95% de los pacientes.

La tasa de detección de más de un microorganismo fue del 27,1%, proporción similar a la de numerosas series publicadas en los últimos años, con estudios microbiológicos completos o parciales, generalmente explorando casi exclusivamente la etiología viral [77,84,106,124,140,142,144,145,153-155], exceptuando la serie de Jain *et al.*, que encuentra una proporción de detecciones mixtas virus-virus de 66%, de virus-bacteria de 7% y de bacteria-bacteria de 8% [10]. En nuestro estudio, la detección mixta más frecuente fue la de virus-virus (51,2%), y hay que destacar que el virus de la influenza siempre se detectó con otro microorganismo, bacteria o virus. Después del virus de la gripe, el virus que con más frecuencia se detectó en infección dual fue el hBoV (66,6%). El resto de los virus se detectaron en infecciones mixtas en frecuencias que variaron entre el 40 y el 60%. La detección mixta virus-bacteria atípica fue también frecuente (36,6% de las detecciones de más de un agente) y la detección conjunta de virus-bacteria típica (12,2%), la asociación menos frecuente.

Como ya se comentó en la introducción, esta detección de más de un microorganismo, particularmente en el caso de los virus en las secreciones respiratorias de las vías altas, no tiene que significar, necesariamente, que ambos sean responsables de la patogenicidad del proceso neumónico en curso. Incluso puede no serlo ninguno, pues la distinción entre la excreción prolongada de un virus, la colonización, o la infección activa es difícil [106]. La presencia de pequeñas cantidades de virus pudiera no tener relevancia clínica y, como está documentado en diversos estudios comparando la presencia de virus con personas sanas, el estado de portador pudiera ser común [95,236].

#### 4.6.- Consideraciones sobre los **resultados microbiológicos considerados de certeza o de muy elevada probabilidad:**

4.6.1.- Por los motivos descritos en la introducción, **solo se consideró como diagnóstico etiológico de elevada probabilidad a la presencia de bacterias atípicas por técnicas moleculares y a la presencia de solo 4 virus de los investigados (VRS, hMPV, PIV, Flu) en ANF/ENF, a los que sumamos los diagnósticos que consideramos de certeza para realizar todos los análisis estadísticos y la creación de los scores.**

La presencia de material nucleico de cualquier virus en muestras respiratorias plantea problemas en cuanto a su especificidad, pues no hay suficientes pruebas aún de que representen al microorganismo causante de una neumonía. Existen diversos trabajos que muestran tasas no diferentes significativamente de la presencia de determinados virus en pacientes con neumonía y controles sanos. Como con *M. pneumoniae*, esto podría representar una excreción prolongada del virus tras un proceso, su presencia antes del inicio de la clínica o un estado de portador, además de su patogenicidad ante un proceso infeccioso respiratorio presente [78-82]. Estudios recientes sugieren que solo VRS, hMPV, PIV y el virus de la gripe pueden considerarse con causalidad altamente probable de un proceso neumónico cuando se encuentran en las secreciones respiratorias, pues no aparecen en controles sanos, y desaparecen poco después de la resolución del proceso [35,85-87].

Con esta restricción, que creemos muy importante que sea realizada y solo un estudio previamente publicado hace de manera similar, la tasa de documentación microbiológica se reduce considerablemente, al 47,7%; que es muy cercana a la del estudio mencionado [141]. Esta tasa la consideramos importante a pesar de ser inferior a la de la mayoría de los otros estudios referidos, teniendo en cuenta que retiramos muchos casos que, en algunas ocasiones, aunque no tengamos la seguridad suficiente para decirlo, pudieran ser causantes de la neumonía, principalmente los ADV en los menores de 2 años [35,85]. La restricción en la consideración de los virus que, con los datos actuales, no pueden catalogarse como causantes de la neumonía con

alto grado de probabilidad, da mayor relevancia a los resultados de las comparaciones de los diversos factores de riesgo con las etiologías y potencia la validez de los *scores*.

En nuestros pacientes, incluso haciendo la restricción a los agentes que consideramos etiológicos con certeza o con un grado muy elevado de probabilidad exclusivamente, el grupo de microorganismos productores de NAC con mayor frecuencia son los virus, pues suponen el 48,7% de los pacientes con documentación microbiológica. Como en la gran mayoría de las series publicadas en la década presente [4,20,106,124,150,154,155], el VRS es el más frecuente (17,9% del total de microorganismos), aunque el hMPV tiene en nuestros pacientes una frecuencia muy parecida (15,4%). Este último virus es cada vez más reconocido como causante de infecciones que requieren hospitalización en menores de 5 años [87]. Las bacterias atípicas, principalmente *M. pneumoniae*, también tienen una representación etiológica importante en las NAC de nuestros casos (41,1%). Las bacterias típicas tienen una representación mucho menor (11,6%). Como agente único, *M. pneumoniae* es el microorganismo más frecuente en las NAC de los pacientes en nuestro estudio (37,2%).

Como consecuencia de la restricción a considerar a algunos virus como causantes de la NACP, nuestra incidencia de coinfección, al excluir las detecciones mixtas probablemente no significativas, fue mucho menor a la de otras series recientes [10,20,106,124,150,154,155]. Solo 7 pacientes (9,7%) tuvieron coinfección que consideráramos cierta o muy probable, la mayor parte de ellas virus-*M. pneumoniae* y, en una ocasión, una coinfección virus-virus. Esto nos lleva a pensar que la tasa de infecciones duales descritas en la literatura pudiera tratarse, probablemente, de simples detecciones mixtas y no de auténticas coinfecciones, en las que los diversos agentes no estuvieran necesariamente produciendo patogenicidad en la vía aérea inferior.

Se documentaron más procesos en pacientes iguales o mayores de 60 meses (58,8%) que en menores de esa edad (47%). La causa viral fue claramente superior en los menores de 5 años (60,4 vs 26,7%), pero hubo neumonías virales en todos los grupos



de edad. La etiología bacteriana típica fue algo superior en iguales o mayores de 60 meses, aunque el número total de pacientes es pequeño. Las bacterias atípicas fueron predominantes en los iguales o mayores de 60 meses (66,6% vs 31,3%), pero hay que destacar que la frecuencia de NAC por *M. pneumoniae* en menores de 5 años (29,2%) no es, en absoluto, despreciable, si la comparamos con la frecuencia en los mayores o iguales a esa edad (50%). La incidencia de *M. pneumoniae* como productor de NAC en niños pequeños debe ser tomada en cuenta. En nuestra serie, el paciente con menor edad diagnosticado de NAC por *M. pneumoniae* tenía 17 meses.

Es posible que la etiología bacteriana típica esté representada por debajo de lo que le corresponda al ser, tanto el hemocultivo, como la detección de material genético de bacterias típicas en sangre, técnicas poco sensibles [38,39,59,110,111] y la obtención de líquido pleural estuvo indicada en pocos casos (7,3%).

4.6.2.- En la **correlación de los diagnósticos microbiológicos con los radiográficos** establecidos por la OMS [133], observamos que la gran mayoría de nuestros pacientes (83,3%), independientemente de la etiología del proceso, tenían el patrón “infiltrado alveolar y/o derrame pleural”, es decir, el clásico relacionado con las bacterias típicas. Todos nuestros pacientes diagnosticados de neumonía por bacteria típica tenían ese patrón. Dentro de los casos con bacterias atípicas, el 96,9% también lo mostraron, pues solo hubo una NAC por *M. pneumoniae* que se catalogara radiográficamente como de “otros infiltrados”. Entre las neumonías con exclusiva documentación viral, solo el 29%, menos de la tercera parte, tenían este último patrón, considerado clásicamente como de neumonía atípica o bronconeumonía y, por tanto, de presumible origen viral. Se ha de tener en consideración que la causa viral de las neumonías podría tener en esta serie una representación inferior a la real, al ser significativamente inferior el reclutamiento de pacientes con imagen radiográfica de “otros infiltrados” y durante el otoño, época en que ocurren la gran mayoría de las infecciones por VRS. A pesar de esto, nuestros datos no coinciden en absoluto con lo escrito en los textos clásicos de Radiología [175], y aún utilizados.

4.6.3.- De los pacientes con **DPP** se obtuvo documentación microbiológica de certeza o elevada probabilidad en el 57,2%. Aunque los microorganismos no están todos hallados en el líquido pleural, sino en las muestras mencionadas en otras partes del estudio, solo el 11,9% del total de los pacientes se diagnosticaron etiológicamente de neumonía de causa bacteriana típica, a pesar de que, en general, todos los DPP se atribuyen a esta causa [149]. Todos los derrames pleurales paraneumónicos en el contexto de bacterias típicas, fueron derrames pleurales complicados. En el 35,7% de los casos de DPP se documentó una bacteria atípica, aunque solo un caso (2,4%), causado por *M. pneumoniae*, tenía DPC. Los virus se relacionaron con la etiología en el 9,5% de los casos, incluso otro paciente, diagnosticado de neumonía por virus de la influenza (2,4%), tenía un DPC. Podría ser que estos derrames fueran por bacterias típicas no diagnosticadas, pero, nuestros datos coinciden con los de otros grupos que indican que, tanto bacterias atípicas como virus parecen ser también causantes de DPP [149,219] y el concepto clásico que asocia derrame pleural paraneumónico exclusivamente a bacteria típica tiene que ser revisado, como ya nosotros comunicamos previamente [221].

4.6.4.- La **estacionalidad** en la presentación de nuestros microorganismos es la habitual en nuestro país y en el hemisferio norte [22,25]. Los episodios de NACP se distribuyeron a lo largo del todo el año, pero con una incidencia claramente inferior durante los meses de verano. *S. pneumoniae* incidió con mayor frecuencia en otoño y primavera. El VRS ocurrió principalmente durante el otoño, los meses de noviembre y diciembre. El virus de la gripe fue propio del invierno, aunque también hubo casos en la primavera. Tanto *M. pneumoniae* como el hMPV, tuvieron sus épocas de mayor presentación en invierno y primavera.

## **5. CONSIDERACIONES SOBRE EL ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS DIVERSAS VARIABLES ESTUDIADAS CON LA ETIOLOGÍA DE CERTEZA O ELEVADA PROBABILIDAD.**

5.1.- Si comparamos las variables analizadas en los pacientes con **NAC por bacterias, consideradas globalmente, ya fueran típicas o atípicas, frente a los que tenían NAC por virus**, encontramos diferencias significativas. La referencia en la anamnesis de disnea, la edad inferior a 5 años, la clasificación de gravedad como II o III de la OMS, la presencia concomitante de crisis de asma y la presencia de “otros infiltrados” de la OMS fueron significativamente más frecuentes en las neumonías virales. Por el contrario, la ausencia de antecedente de inmunización con VNC de 13 serotipos, la edad superior a 48 meses, la presencia de más de 3,5 días de fiebre previa al diagnóstico, la ausencia de disnea, de trabajo respiratorio y de crisis de asma, la clasificación como grado I de la OMS, la leucocitosis o la leucopenia, la neutrofilia o neutropenia o la RNL elevada, la PCR superior a 100 mg/L, la radiografía con “infiltrado alveolar y/o derrame pleural” de la OMS y la presencia de neumonía complicada, fueron significativamente más frecuentes en las neumonías bacterianas. La edad superior a 48 meses, más de 3,5 días de fiebre previa al diagnóstico, la categorización radiográfica como “infiltrado y/o derrame pleural” y la leucocitosis por encima de 15.000/ $\mu$ L o la leucopenia inferior a 4.000/ $\mu$ L, se mantuvieron significativamente asociados en el análisis multivariante. En general, todos estos datos confirman lo descrito en trabajos anteriores y lo que figura en los textos de Pediatría y Enfermedades Infecciosas Pediátricas [182,232]. Los valores elevados de neutrófilos y de la RNL asociados a las neumonías por bacterias típicas están descritos en diversos estudios [186,191,192].

5.2.- Las **NAC por bacterias típicas en comparación con las producidas por bacterias atípicas**, asociaron significativamente presencia más frecuente de disnea, de PCR superior a 100 mg/L, de PCT superior a 1,5 ng/mL, de leucocitosis por encima de 15.000/ $\mu$ L o de leucopenia inferior a 4.000/ $\mu$ L, de neutrofilia por encima de 10.000/ $\mu$ L o de neutropenia por debajo de 1.500/ $\mu$ L, de hiponatremia por debajo de 135 mmol/L,

de albuminemia inferior a 3,1 g/dL y valores más elevados de las ratios PCR/VPM y neutrófilos-linfocitos. En resumen, la presencia de biomarcadores en niveles muy elevados se asoció significativamente a la presencia de neumonías por bacterias típicas.

En el análisis multivariante, la presencia de disnea, de leucocitos en sangre periférica por encima de 15.000/ $\mu$ L o por debajo de 4.000/ $\mu$ L, de neutrófilos en sangre periférica por encima de 10.000/ $\mu$ L o por debajo de 1.500/ $\mu$ L, de natremia inferior a 130 mmol/L, de albuminemia inferior a 3,1 g/dL o de procalcitonina superior a 1,5 ng/mL se mantuvieron significativamente asociados a la etiología bacteriana típica frente a la bacteriana atípica.

Las alteraciones de las ratios PCR/VPM y neutrófilos/linfocitos, asociadas a la etiología bacteriana, están bien descritas en un trabajo previo [192]. En otro trabajo anterior, valorando diversos datos de hematimetría se encontraba, como nos ha ocurrido a nosotros, que proporciones VPM/RP bajas se asociaban a valores menores de RNL, PCR y PCT y, por tanto, no se relacionaban con las bacterias típicas [189]. La albuminemia disminuida está bien descrita como factor de gravedad [204]. La hiponatremia ya ha sido considerada por algún autor [233] y por nosotros [234] como un marcador inflamatorio asociado a las infecciones bacterianas. Acerca de los valores elevados de PCR y PCT indicativos de infección por bacteria típica, hay datos controvertidos en la literatura. Algún autor no encuentra diferencias significativas entre los valores de estos biomarcadores y la etiología viral, bacteriana atípica o bacteriana típica, pero, en general, la literatura tiende a considerar a estos biomarcadores como probablemente indicativos de infección bacteriana [140,184,195]. En pacientes adultos, la utilización de la PCT como referente para el uso de antibioterapia en NAC, ha mostrado que disminuye su utilización [197] y su valoración junto a la presencia de un virus en muestras respiratorias mediante técnicas moleculares, ha conseguido reducir el uso innecesario de antibióticos en la NAC [198]. Los pacientes con NAC por bacterias atípicas tuvieron, ocasionalmente, crisis de asma asociada, y ningún caso de neumonía documentada con una bacteria típica tuvo un episodio de exacerbación asmática concomitante.

5.3.- Las **NAC por virus en comparación con las NAC por bacterias atípicas** se asociaron significativamente al grupo de menores de 60 meses, a la mayor frecuencia de disnea, a un mayor estadio de gravedad de la OMS y a una mayor frecuencia de crisis de asma asociada. La etiología bacteriana atípica se caracterizó, en comparación con la viral, por presentar un número de días de fiebre previos al diagnóstico superior, por la mayor frecuencia de dolor torácico y/o abdominal, reflejo de la mayor proporción de pacientes con derrame pleural paraneumónico o bien como consecuencia de la presencia de este dolor descrito por algunos como más frecuente en NAC por *M. pneumoniae* [176,183], tener más frecuentemente leucocitosis o neutrofilia, mayores cifras de la RNL y menores de la ratio VPM/RP.

5.4.-También se intentó un análisis de las diferencias entre las variables asociadas a **coinfeción frente a la infección única**. Con nuestros datos, la primera fue más frecuente en niños de mayor edad y tuvo algún dato analítico de cierta gravedad: uremias más elevadas, que pueden reflejar mayor frecuencia de depleción de volumen, y natremias inferiores, que asociamos a mayor grado de inflamación. Los pacientes coinfectados también tuvieron cifras significativamente inferiores de linfocitos en sangre periférica. El número tan escaso de pacientes coinfectados no permite dar relevancia a estos datos.

5.5.- Analizamos, por último, las **diferencias evolutivas y de gravedad** entre los diversos grupos etiológicos. Como resultaba esperable, la incidencia de neumonía complicada y los días que los pacientes recibieron antibióticos fue significativamente superior en aquellos con neumonía bacteriana frente a los que se diagnosticaron de neumonía viral. Como ya comentamos previamente, a pesar de la amplísima utilización de antimicrobianos en nuestros pacientes, la sensación es que los médicos que los atendían encontraban diferencias en la gravedad y en la evolución de ambos tipos de pacientes y acertaban las antibioterapias en los pacientes que *a posteriori* se documentaba que la NAC tenía origen vírico.

En cuanto a los pacientes con neumonías por bacterias típicas, tuvieron sepsis grave o shock séptico e ingreso en la UCIP con una frecuencia significativamente superior a los que tenían NAC por bacterias atípicas. Los días de estancia y la duración de la antibioterapia también fueron significativamente superiores, aunque no lo fue la necesidad de oxigenoterapia, ni la duración de la antibioterapia.

La oxigenoterapia, por el contrario, sí fue más frecuente y tuvo mayor duración en los pacientes con neumonías por virus. Tal vez la mayor presencia de exacerbación asmática asociada a estas neumonías virales podría justificar, al menos en parte, la mayor necesidad de este soporte terapéutico.

Destacamos el dato, no reconocido en otros trabajos, de que la crisis de asma se asocia significativamente con la neumonía viral. En nuestros pacientes, solo ocasionalmente se asoció a neumonía por bacterias atípicas y ninguno de los diagnosticados de neumonía por bacteria típica tenía *wheezing bronchitis* o exacerbación asmática. Con estos datos pensamos que en los pacientes con NACP y crisis de asma asociada, solo excepcionalmente estaría indicada la antibioterapia y, en caso de realizarse, debería pensarse en la cobertura de las bacterias atípicas.

Al comparar las NAC por bacterias atípicas frente a las producidas por virus, aquéllas tuvieron mayor frecuencia de neumonía complicada y antibioterapias más prolongadas. Parece, de igual manera a lo comentado antes que en estos casos, los médicos, aun no conociendo la etiología, percibían una mayor gravedad y peor evolución en los pacientes con neumonías por bacterias atípicas.

No se encontraron diferencias ni en la evolución ni en la gravedad de los pacientes coinfectados frente a los que se documentó infección única, aunque el escaso número de pacientes con coinfecciones no permite ninguna conclusión de esta comparación.

## 6. CONSIDERACIONES SOBRE LOS *SCORES*

La búsqueda de un sistema sencillo que diferencie la etiología bacteriana de la viral en el momento de diagnosticar de NAC a un niño o a un adolescente, siempre se ha considerado necesario y ha sido explorado por diversos autores [176,211,212]. La microbiología en muy escasas ocasiones consigue el diagnóstico etiológico en la clínica habitual y, menos aún, con la suficiente rapidez para la toma de una actitud terapéutica inmediata [212]. En nuestro estudio, utilizando variables demográficas, epidemiológicas, clínicas, analíticas y radiográficas, conseguimos hallar dos sistemas de puntuación que consideramos de alto valor para el uso apropiado de antibióticos en los niños y adolescentes con neumonía adquirida en la comunidad que requieren ingreso.

En un primer paso, con el uso de 6 datos, cuatro de ellos de muy fácil obtención al tratarse de datos demográficos, epidemiológicos o clínicos (edad, estado de vacunación antineumocócica, días previos de fiebre al diagnóstico y episodio asociado de crisis de asma), un dato simple del hemograma (la cifra de leucocitos en sangre periférica) y el diagnóstico radiográfico siguiendo los criterios de la OMS de 2005, se consigue descartar con una probabilidad muy elevada la presencia de etiología bacteriana. Las puntuaciones bajas del *score* ofrecen la suficiente seguridad para permitir el tratamiento del paciente sin antibioterapia. En nuestra casuística, la aplicación de este sencillo *score* hubiera ahorrado un número muy elevado de antibioterapias: el 55%, que *a posteriori* se han considerado innecesarias. Su utilización puede contribuir al uso apropiado de antibióticos, a la disminución de la generación de resistencias bacterianas, a evitar efectos tóxicos en los pacientes y a minimizar sus molestias con el tratamiento.

La diferenciación de neumonía viral de bacteriana es una vieja aspiración de los clínicos que atienden niños y no existen demasiados estudios publicados que lo intenten. Virkki *et al.*, con una población de 254 niños ingresados, al realizar estudios comparativos objetivaron que el patrón alveolar, si bien era más frecuente en los

pacientes con neumonía bacteriana, no podía usarse para diferenciarlas. En cuanto a los marcadores inflamatorios, hallaron una tendencia a la mayor elevación de la PCR en las neumonías bacterianas, pero no pudieron validarla para su uso en clínica [176]. Moreno *et al.*, en 175 pacientes menores de 5 años ingresados en un hospital, establecieron una regla de predicción de neumonía bacteriana, *Bacterial Pneumoniae Score* (BPS), y la validaron con otros 136 pacientes ingresados en otro. Los datos que evaluaba el *score* eran: Tª axilar, leucocitos por encima de 8.000/ $\mu$ L y cayados iguales o superiores al 5% en sangre periférica y la interpretación como “bacteriana” o “viral” de la radiografía de tórax, sin ser precisa la documentación microbiológica del proceso [211]. Este BPS no fue posteriormente usado en otros trabajos, pues adolece de la ausencia de documentación microbiológica de los procesos y establece diagnósticos etiológicos en base a datos radiográficos, lo que no es adecuado. Tampoco tuvieron en cuenta los diagnósticos de microorganismos atípicos que, como sabemos, son agentes productores muy frecuentes de NAC en niños y adolescentes.

En un segundo paso, si el paciente con NACP no se encuadrara claramente en un presumible origen viral, diseñamos un segundo *score* que nos permitiría diferenciar con elevada probabilidad si la bacteria causante del proceso fuera típica o atípica. Este sistema de puntuación se basa exclusivamente en datos analíticos, con marcadores considerados clásicamente de fase aguda (leucocitosis, neutrofilia, PCR y PCT elevadas) a los que hemos añadido otros menos clásicos, pero que también reflejan, como se ha comentado con anterioridad, inflamación intensa y, por tanto, mayor posibilidad de infección bacteriana típica: la hipoalbuminemia y la hiponatremia. Las puntuaciones bajas de este *score* descartarían prácticamente la presencia de neumonía por bacteria típica. Las puntuaciones más elevadas darían seguridad en el diagnóstico de neumonía por bacterias típicas y en el empleo de la antibioterapia adecuada.

A pesar de su elevada incidencia, existen pocos datos en la literatura que pueden ayudar a los clínicos a diferenciar la neumonía por *M. pneumoniae* de la neumonía por otras etiologías antes del conocimiento de los estudios microbiológicos. Un estudio en Italia



con niños de 2 a 5 años, aunque el diagnóstico de neumonía neumocócica fue realizado mediante serología, lo que, en nuestra opinión, le resta valor, encuentran solo diferencias entre esta etiología y la NAC por *M. pneumoniae* en la cifra de leucocitos en sangre periférica y en el valor de la PCR, sin poder diferenciar ambos procesos por ningún dato clínico ni radiográfico, algo que también nos ha ocurrido a nosotros [139]. Más recientemente, Kutty *et al.* encuentran que los infiltrados únicos y los derrames pleurales, característica habitual de las neumonías por *S. pneumoniae*, eran también frecuentes en neumonías por *M. pneumoniae*, lo que hace difícil la diferenciación de ambos procesos. En este estudio, en algunos casos, como ocurrió con nuestros pacientes, la NAC por *M. pneumoniae* cursó con cierta gravedad pues se asoció con frecuencia a DPP y también a ingreso en la UCIP [127]. Con el uso de nuestro *score*, en el caso de puntuaciones bajas, la etiología sugerida sería la bacteriana atípica y, según algunas guías recientes, está indicado el empleo macrólidos aisladamente como antibioterapia empírica de primera línea si se sospecha dicha etiología, por lo que consideramos a nuestro *score* con una importante utilidad potencial. Por otra parte, debemos mencionar que no está aclarado aún que los pacientes con *M. pneumoniae* se beneficien de antibioterapia específica [183,237]. En un estudio reciente, el cambio a un macrólido en pacientes con NACP tratados con amoxicilina en los que se producía un fallo del tratamiento, no aportó ningún beneficio [239].

Nuestros *scores*, basados en las correlaciones de múltiples variables con datos microbiológicos ciertos o, al menos, elevadamente probables, sí son capaces de diferenciar no solo la etiología viral de la bacteriana, sino también, dentro de esta, la bacteriana típica de la atípica, por lo que tienen un elevado valor y podrían ser usados para la elección de la antibioterapia empírica en niños hospitalizados e incluidos en las guías de diagnóstico y tratamiento de las NAC en niños y adolescentes hospitalizados. Nuestros *scores* son unos sistemas fáciles de usar en la clínica rutinaria, pues se basan en parámetros de obtención sencilla y rápida en la evaluación inicial de un niño o adolescente con NAC.

## 7. LIMITACIONES

Se han expresado a lo largo del texto diversas limitaciones metodológicas que pueden afectar a los resultados y a su interpretación.

En primer lugar, hay que hacer notar un posible sesgo en la selección de los pacientes en el reclutamiento. De manera significativa hay un reclutamiento inferior en los meses del otoño y en niños con imagen radiográfica de “otros infiltrados”, mayoritariamente porque el estudio no se ofertó a los pacientes o a sus representantes legales. El otoño es la época de máxima incidencia de infección respiratoria por VRS y la imagen de “otros infiltrados” es, prácticamente en todos los casos, indicativa de infección viral. Se deduce de ambas situaciones una posible representación inferior a la real en la muestra de NACP de origen viral. Esto puede afectar al porcentaje de las diversas etiologías, pero, no tiene efecto sobre las variables analizadas ni sobre los *scores*.

Como en la gran mayoría de los estudios etiológicos en NAC, la documentación microbiológica en las muestras representativas, consideradas como patrón oro: sangre, líquido pleural o tejido pulmonar, es o muy baja o inexistente en el caso del tejido pulmonar. Nuestros datos solo podemos considerarlos una aproximación a la realidad, cierta o prácticamente cierta con algunas técnicas microbiológicas y de elevado grado de probabilidad en otras.

Como ya se ha comentado, la presencia de material nucleico de virus o bacterias atípicas en las muestras de las secreciones de las vías respiratorias altas no tiene que significar que estén produciendo el proceso patológico a nivel de alvéolo o intersticio pulmonares. Hemos limitado mucho los microorganismos considerados representativos con un grado elevado de probabilidad. Esto nos ha hecho perder pacientes para analizar las diversas variables asociadas a cada grupo etiológico, pero creemos que da una validez superior a los resultados finales y a la fiabilidad de los *scores*.

Si comparamos nuestros datos con lo escrito en la literatura genérica sobre NACP [182,232], la etiología bacteriana típica, particularmente la neumocócica parece representada a un nivel muy inferior al que le correspondería. Esto puede ocurrir por la escasa sensibilidad del hemocultivo y de la detección de material nucleico de *S. pneumoniae* en sangre [38,39,59,110,161] y el escaso número de pacientes con estudios microbiológicos en el líquido pleural. Como ocurre con otros microorganismos, esto puede no dar una idea epidemiológica real del espectro etiológico de la NACP, pero las asociaciones halladas cuando sí se han documentado, diferentes significativamente de las de los otros grupos etiológicos, creemos que les dan suficiente significado para la validez y utilidad de los *scores*.

Los estudios microbiológicos planteados en el estudio de los pacientes, no se obtuvieron en el 100% en todos los casos, lo que puede alterar la aproximación a la realidad de la etiología de la NACP. A pesar de ello, la tasa de pruebas microbiológicas realizados es elevada, igual o superior en ocasiones a estudios realizados recientemente en países de nuestro entorno [10,20,77,144,148]. Aunque los datos obtenidos no fueran epidemiológicamente coincidentes con la realidad, algo común en este tipo de estudios, el objetivo del análisis de las variables asociadas a las diversas etiologías y los *scores* no se ven afectados.

Naturalmente, el 50% de los pacientes de la serie quedan sin diagnosticar con certeza o elevada probabilidad de ningún microorganismo concreto. Esto contribuye a que no se pueda pretender una conclusión exacta de la epidemiología de la NACP en nuestro medio, pudiendo considerarla solo una aproximación con riesgo de inexactitudes.

## **8. GENERALIBILIDAD**

Todos los pacientes proceden de solo dos instituciones y han sido tratados y gestionado su proceso de una manera homogénea, de acuerdo a guías de diagnóstico y tratamiento de uso común en los hospitales de nuestro medio, lo que determina una elevada validez interna de los resultados y las conclusiones que obtenemos en cuanto

a la etiología y a la gestión diagnóstica y terapéutica de la NACP en pacientes hospitalizados en un entorno socio-sanitario similar al nuestro.

No podemos argumentar lo mismo en cuanto a la validez externa de nuestros resultados y conclusiones. En primer lugar, no se han realizado estudios en niños y adolescentes con NAC diagnosticados en urgencias hospitalarias o en atención primaria, pero gestionado su proceso a nivel ambulatorio, pues, aunque fuera probable una etiología similar, las proporciones de los diversos agentes etiológicos pudieran ser distintas y la actitud terapéutica diferente. Tampoco la validez de nuestros datos puede extenderse, en la actualidad, a los pacientes atendidos en sistemas de salud de países con escasos recursos económicos, pues los estudios de laboratorio bioquímicos y microbiológicos no están, hoy en día, al alcance de la mayoría de los centros hospitalarios de estos lugares.



# Conclusiones



Considerando en todo momento a los niños y adolescentes ingresados en un hospital con un proceso neumónico adquirido en la comunidad concluimos que:

1. La etiología de la NAC en niños y adolescentes ingresados en un hospital es similar a la de otros países de nuestro entorno. Globalmente, el grupo etiológico más frecuente son los agentes virales y *Mycoplasma pneumoniae* el agente único implicado mayoritariamente. Por su parte, *Streptococcus pneumoniae* es la bacteria típica que causa más habitualmente NAC en la edad pediátrica en nuestro medio, aunque con una frecuencia inferior a la detectada en otras series.
2. Las coinfecciones por más de un agente microbiano en la NACP son poco frecuentes, sensiblemente menos que lo habitualmente descrito en la literatura.
3. La detección de ácidos nucleicos de *Mycoplasma pneumoniae* en muestras nasofaríngeas tiene una correlación elevada con la seroconversión, por lo que su presencia puede considerarse diagnóstica de infección por este microorganismo.
4. El patrón radiográfico “infiltrado alveolar y/o derrame pleural” de la OMS es el más frecuentemente asociado a la NAC en niños y adolescentes en nuestro medio y no está asociado a ningún grupo etiológico concreto. El patrón radiográfico “otros infiltrados” de la OMS es prácticamente exclusivo de las neumonías de origen viral.
5. Las NAC en la edad pediátrica por virus y bacterias atípicas pueden cursar con derrame pleural paraneumónico, que no es exclusivo de la etiología bacteriana típica.



6. La presencia de un episodio agudo de obstrucción inflamatoria bronquial o crisis de asma junto con NAC en niños y adolescentes ocurre prácticamente de manera exclusiva en la etiología vírica.
7. La asociación de cuatro datos clínicos y epidemiológicos (duración de la fiebre previa al diagnóstico, presencia o no de crisis de asma, inmunización o no con VNC, edad inferior o superior a 48 meses) junto con el dato del patrón radiográfico de la OMS y el dato del hemograma del recuento de leucocitos constituye un sistema de puntuación (*score* 1 de la NACP) que puede diferenciar con un grado muy elevado de probabilidad la etiología bacteriana de la viral ante un proceso neumónico adquirido en la comunidad en niños y adolescentes. El uso de los datos referidos con este sistema de puntuación podría haber evitado, en nuestra experiencia, un 55% de antibioterapias innecesarias.
8. La asociación de seis parámetros analíticos sugestivos de inflamación intensa (PCR, PCT, albumina, sodio, recuento de leucocitos y recuento de neutrófilos en sangre periférica), ya descartados los procesos virales por el *score* 1 de la NACP, constituye otro sistema de puntuación (*score* 2 de la NACP) que puede distinguir con un grado muy elevado de probabilidad la etiología bacteriana típica de la bacteriana atípica ante una NAC en la edad pediátrica.
9. El uso de los dos *scores* de NACP mencionados puede optimizar la antibioterapia en los niños y adolescentes hospitalizados con NAC. Si se demuestra su validez externa, estos *scores* podrían generalizarse e incluirse en las guías de diagnóstico y tratamiento de la NAC en la edad pediátrica para contribuir al uso apropiado de los antibióticos en nuestro medio.

# Financiación



El trabajo presentado forma parte del proyecto “Etiología de la Neumonía Adquirida en la Comunidad en Niños Hospitalizados”, PCAPE, en colaboración con el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Ramón y Cajal y ha sido financiado por el Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS) para trabajos de investigación de grupos de investigación emergentes. Ref. PCAPE 2011\_0025. Registro 320/11.



# Bibliografía



1. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE, the Group W. WHO Estimates of the Causes of Death in Children. *The Lancet*. 2005; 365(9465):1147–52.
2. Madhi SA, Wals P, Grijalva CG, Grimwood K, Grossman R, Ishiwada N, *et al*. The Burden of Childhood Pneumonia in the Developed World: A Review of the Literature. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013; 32(3):e119.
3. Lancet T. The Case for Action on Childhood Pneumonia. *The Lancet*. 2017; 390(10108):2122.
4. Scott AJ. The global epidemiology of childhood pneumonia 20 years on. *Bulletin of the World Health Organization*. 2008; 2008(6):494–6.
5. Nascimento-Carvalho CM, Lopes AA, Gomes MB, Magalhães MP, Oliveira JR, Vilas-Boas A, *et al*. The Burden of Pneumonia among Children. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2001; 47(4):253–4.
6. Keren R, Luan X, Localio R, Hall M, McLeod L, Dai D, *et al*. Prioritization of Comparative Effectiveness Research Topics in Hospital Pediatrics. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2012; 166(12):1155–64.
7. Martínón-Torres F, Salas A, Rivero-Calle I, Cebej-López M, Pardo-Seco J, Herberg JA, *et al*. Life-Threatening Infections in Children in Europe (the EUCLIDS Project): a Prospective Cohort Study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2018; 2(6):404-414.
8. Trujillo I, de Andres A, Hernández-Barrera V, Martínez-Huedo MA, de Miguel-Diez J, Jiménez-García R. Decrease in the Incidence and in Hospital Mortality of Community-Acquired Pneumonia among Children in Spain (2001–2014). *Vaccine*. 2017; 35(30):3733-3740.
9. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, *et al*. Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Children: Uptodate 2011. *Thorax*. 66(Supl. 2):1–23.
10. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, *et al*. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Children. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 372(9):835–45.
11. Edmond K, Scott S, Korczak V, Ward C, Sanderson C, Theodoratou E, *et al*. Long Term Sequelae from Childhood Pneumonia; Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2012; 7(2):e31239.
12. Speer ME. Neonatal Pneumonia. Literature review current through: November 2018. This topic last updated: October 16, 2018.



[https://www.uptodate-com.m-hryc.a17.csinet.es/contents/neonatal-pneumonia?sectionName=MICROBIOLOGY&topicRef=5979&anchor=H8&source=see\\_link#H8](https://www.uptodate-com.m-hryc.a17.csinet.es/contents/neonatal-pneumonia?sectionName=MICROBIOLOGY&topicRef=5979&anchor=H8&source=see_link#H8).

13. Scott AJ, Wonodi C, Moïsi JC, Deloria-Knoll M, DeLuca AN, Karron RA, *et al*. The Definition of Pneumonia, the Assessment of Severity, and Clinical Standardization in the Pneumonia Etiology Research for Child Health Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 54(suppl.2):S109–16.
14. Clark JE. Determining the Microbiological Cause of a Chest Infection. *Archives of Disease in Childhood*. 2014; 100(2):193-7.
15. “Algo Más que el Calendario Vacunal. Cuestiones y Respuestas”. 3ª edición, 2017. Editores Hidalgo-Vicario MI, Montón JL. ISBN: 978-84-617-617-9974-9.
16. Pérez M, Algorta G, Chamorro F, Romero C, Varela A, Cedres A, *et al*. Changes in Hospitalizations for Pneumonia after Universal Vaccination with Pneumococcal Conjugate Vaccines 7/13 Valent and *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate Vaccine in a Pediatric Referral Hospital in Uruguay. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014; 33(7):753.
17. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Giangaspro E, García-de-Miguel MJ, Hernández-Sampelayo T, *et al*. Impact of Introduction of Conjugate Vaccines in the Vaccination Schedule on the Incidence of Pediatric Invasive Pneumococcal Disease Requiring Hospitalization in Madrid 2007 to 2011. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013; 32(6):656-661.
18. Greenberg D, Givon-Lavi N, Ben-Shimol S, Ziv J, Dagan R. Impact of PCV7/PCV13 Introduction on Community-Acquired Alveolar Pneumonia in Children <5 years. *Vaccine*. 2015; 33(36):4623-4629.
19. Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, Varon E, Lorrot M, Biscardi S, *et al*. Early Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Community-Acquired Pneumonia in Children. *Clinical Infectious Diseases*. 2014; 58(7):918-924.
20. Elemraid MA, Sails AD, Eltringham GJA, Perry JD, Rushton SP, Spencer DA, *et al*, on Behalf of the North East of England Paediatric Respiratory Infection Study Group. Aetiology of Paediatric Pneumonia after the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine. *European Respiratory Journal*. 2013; 42:1595-1603.
21. Madhi SA, Klugman KP, Group T. A Role for *Streptococcus pneumoniae* in Virus Associated Pneumonia. *Nature Medicine*. 2004; 10(8):811-813.
22. Cilla G, Oñate E, Pérez-Yarza EG, Montes M, Vicente D, Pérez-Trallero E. Viruses in Community-Acquired Pneumonia in Children Aged Less than 3 Years Old: High Rate of Viral Coinfection. *Journal of Medical Virology*. 2008; 80(10):1843-1849.

23. O'Callaghan-Gordo C, Bassat Q, Morais L, Díez-Padrisa N, Machevo S, Nhampossa T, *et al.* Etiology and Epidemiology of Viral Pneumonia Among Hospitalized Children in Rural Mozambique: A Malaria Endemic Area with High Prevalence of Human Immunodeficiency Virus. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011; 30(1):39-44.
24. Nascimento-Carvalho CM, Cardoso M-RA, Barral A, Araújo-Neto CA, Oliveira JR, Sobral LS, *et al.* Seasonal Patterns of Viral and Bacterial Infections among Children Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia in a Tropical Region. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2010; 42(11–12):839–844.
25. García-García ML, Calvo C, Falcón A, Pozo F, Pérez-Breña P, Cea JM, *et al.* Role of Emerging Respiratory Viruses in Children with Severe Acute Wheezing. *Pediatric Pulmonology*. 2010; 45(6):585-591.
26. Moreno-Pérez D, Andrés-Martín A, Tagarro-García A, Escribano-Montaner A, Figuerola-Mulete J, García-García JJ, *et al.* En representación de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP) y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Neumonía Adquirida en la Comunidad: Tratamiento Ambulatorio y Prevención. *Anales de Pediatría (Barcelona)*. 2015; 83(6): 439.e1-439.e7.
27. Moreno-Pérez D, Andrés-Martín, Tagarro-García A, Escribano-Montaner A, Figuerola-Mulete F, García García JJ, *et al.* Neumonía Adquirida en la Comunidad: Tratamiento de los Casos Complicados y en Situaciones Especiales. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP). 2015; 83(3):217.e1-217.e11.
28. Martín AA, Moreno-Pérez D, Miguélez AS, Gianzo JA, García ML, Murua KJ, *et al.* Etiología y Diagnóstico de la Neumonía Adquirida en la Comunidad y sus Formas Complicadas. *Anales de Pediatría*. 2012; 76(3):162.e1-162.e18.
29. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, *et al.* The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2011; 53(7):e25–e76.
30. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral Pneumonia. *The Lancet*. 2011; 377(9773):1264–1275.
31. Elemraid MA, Rushton SP, Thomas MF, Spencer DA, Eastham KM, Gennery AR, *et al.* Changing Clinical Practice: Management of Paediatric Community-Acquired Pneumonia. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. 2014; 20(1):94–99.
32. Gardiner SJ, Gavranich JB, Chang AB. Antibiotics for Community-Acquired Lower Respiratory Tract Infections Secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in Children.

Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015; 1. Art. No.: CD004875.

33. Biondi E, McCulloh R, Alverson B, Klein A, Dixon A, Ralston S. Treatment of *Mycoplasma pneumoniae*: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2014; 133(6):1081–1090.

34. Silverman M, Stratton D, Diallo A, Egler LG. Diagnosis of Acute Bacterial Pneumonia in Nigerian Children. *Archives of Disease in Childhood*. 1977; 52:925-931

35. Bhuiyan M, Snelling TL, West R, Lang J, Rahman T, Granland C, *et al*. The Contribution of Viruses and Bacteria to Community-Acquired Pneumonia in Vaccinated Children: A Case-Control Study. *Thorax*. 2019; 74(3):261-269.

36. Ruuskanen O, Mertsola J. Childhood Community-Acquired Pneumoniae. *Seminars in Respiratory Infections*. 1999; 14(2):163-172.

37. Paisley JW, Laver B, McIntosh K, Glade MP, Schachter J, Rumack C. Pathogens Associated with Acute Lower Respiratory Tract Infection in Young Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1984; 3(1):14-19.

38. Kwon J, Kim J, Lee JY, Kim YJ, Sohn C, Lim K, *et al*. Low Utility of Blood Culture in Pediatric Community-Acquired Pneumonia: An Observational Study on 2705 Patients Admitted to the Emergency Department. *Medicine*. 2017; 96(22):e7028.

39. Neuman MI, Hall M, Lipsett SC, Hersh AL, Williams DJ, Gerber JS, *et al*, for the Pediatric Research in Inpatient Settings Network. Utility of Blood Culture Among Children Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Pediatrics*. 2017; 140(3):e20171013.

40. Vuori-Holopainen E, Salo E, Saxén H, Hedman K, Hyypiä T, Lahdenperä R, Leinonen M, *et al*. Etiological Diagnosis of Childhood Pneumonia by Use of Transthoracic Needle Aspiration and Modern Microbiological. *Clinical Infectious Diseases*. 2002; 34:583–590.

41. Vuori-Holopainen E, Peltola H. Reappraisal of Lung Tap: Review of an Old Method for Better Etiologic Diagnosis of Childhood Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 2001; 32:715-726.

42. Bartlett JG. Diagnostic Tests for Agents of Community-Acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 2011; 52(Suppl 4):S296-304.

43. Song J, Eun B, Nahm MH. Diagnosis of Pneumococcal Pneumonia: Current Pitfalls and the Way Forward. *Infection & Chemotherapy*. 2013; 45(4):351-366.

44. Reller BL, Weinstein MP, Werno AM, Murdoch DR. Laboratory Diagnosis of Invasive Pneumococcal Disease. *Clinical Infectious Diseases*. 2008; 46(6):926-932.

45. Meseguer MA, Cachob JB, Oliverc A, Puig-de-la-Bellacasa J. Diagnóstico Microbiológico de las Infecciones Bacterianas del Tracto Respiratorio Inferior.

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2008; 26(7):430-436.

46. Strålin K. Usefulness of Aetiological Tests for Guiding Antibiotic Therapy in Community-Acquired Pneumonia. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2008; 31(1):3–11.

47. Ausina V, Catalán V, Cercenado E, Pelaz-Antolín C. *Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. ISBN: 84-609-9044-3.  
<https://www.seimc.org/documentos-cientificos/procedimientos-microbiologia/2a-edicion/page/3>.

48. Korppi M, Leinonen M, Ruuskanen O. Pneumococcal Serology in Children's Respiratory Infections. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2008; 27(3):167-175.

49. Tuerlinckx D, Smet J, Schutter I, Jamart J, Vergison A, Raes M, *et al*. Evaluation of a WHO-Validated Serotype-Specific Serological Assay for the Diagnosis of Pneumococcal Etiology in Children With Community-Acquired Pneumonia. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013; 32(7):e277-284.

50. Galetto-Lacour A, Alcoba G, Posfay-Barbe KM, Cevey-Macherel M, Gehri M, Ochs MM, *et al*. Elevated Inflammatory Markers Combined with Positive Pneumococcal Urinary Antigen Are a Good Predictor of Pneumococcal Community-Acquired Pneumonia in Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013; 32(11):1175-1179.

51. Monnier A, Carbonnelle E, Zahar JR, Le Bourgeois M, Abachin E, Quesne G, *et al*. Microbiological Diagnosis of Empyema in Children: Comparative Evaluations by Culture, Polymerase Chain Reaction, and Pneumococcal Antigen Detection in Pleural Fluids. *Clinical Infectious Diseases*. 2006; 42:1135-1140.

52. Picazo J, Contreras J, Ríos E, Culebras E, Rodríguez-Avial I, Méndez C, *et al*. Rapid Diagnosis of Invasive Pneumococcal Disease in Pediatric Population. *Journal of Microbiological Methods*. 2013; 93(2):116-120.

53. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, *et al*. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clinical Infectious Diseases*. 2007; 44 (Suppl 2):S27–72.

54. Miyashita N, Kawai Y, Kato T, Tanaka T, Akaike H, Teranishi H, *et al*. Rapid Diagnostic Method for the Identification of *Mycoplasma pneumoniae* Respiratory Tract Infection. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2016; 22(5):327-330.

55. Sanghavi SK, Bullotta A, Husain S, Rinaldo CR. Clinical Evaluation of Multiplex Real-Time PCR Panels for Rapid Detection of Respiratory Viral Infections. *Journal of Medical*

Virology. 2012; 84(1):162-169.

56. Schutter I, Vergison A, Tuerlinckx D, Raes M, Smet J, Smeesters PR, *et al.* Pneumococcal Aetiology and Serotype Distribution in Paediatric Community-Acquired Pneumonia. PLoS One. 2014; 9(2):e89013.
57. Resti M, Moriondo M, Cortimiglia M, Indolfi G, Canessa C, Becciolini L, *et al.* Community-Acquired Bacteremic Pneumococcal Pneumonia in Children: Diagnosis and Serotyping by Real-Time Polymerase Chain Reaction Using Blood Samples. Clinical Infectious Diseases. 2010; 51(9):1042-1049.
58. Dagan NR, Shriker O, Hazan I, Leibovitz E, Greenberg D, Schlaeffer F, *et al.* Prospective Study to Determine Clinical Relevance of Detection of Pneumococcal DNA in Sera of Children by PCR. Journal of Clinical Microbiology. 1998; 36(3):669-673.
59. Avni T, Mansur N, Leibovici L, Paul M. PCR Using Blood for Diagnosis of Invasive Pneumococcal Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Clinical Microbiology. 2010; 48(2):489-496.
60. Ramírez M, Melo-Cristino J. Expanding the Diagnosis of Pediatric Bacteremic Pneumococcal Pneumonia from Blood Cultures to Molecular Methods: Advantages and Caveats. Clinical Infectious Diseases. 2010; 51(9):1050-1052.
61. Wang Y, Kong F, Yang Y, Gilbert GL. A Multiplex PCR-Based Reverse Line Blot Hybridization (mPCR/RLB) Assay for Detection of Bacterial Respiratory Pathogens in Children with Pneumonia. Pediatric Pulmonology. 2008; 43(2):150-159.
62. Blaschke AJ, Byington CL, Ampofo K, Pavia AT, Heyrend C, Rankin SC. Species-Specific PCR Improves Detection of Bacterial Pathogens in Parapneumonic Empyema Compared With 16S PCR and Culture. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2013; 32(3):302-303.
63. Pierce VM, Elkan M, Leet M, McGowan KL, Hodinka RL. Comparison of the Idaho Technology FilmArray System to Real-Time PCR for Detection of Respiratory Pathogens in Children. Journal of Clinical Microbiology. 2012; 50(2):364-371.
64. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson Jr. RB, *et al.* A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). Clinical Infectious Diseases. 2013; 57(4):e22-e121.
65. Spuesens EB, Fraaij PL, Visser EG, Hoogenboezem T, Hop WC, van Adrichem LN, *et al.* Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the Upper Respiratory Tract of Symptomatic and Asymptomatic Children: An Observational Study. PLoS Medicine. 2013; 10(5):e1001444.

66. Medjo B, Atanaskovic-Markovic M, Radic s, Nikolic d, Lukac M, Djukic S. *Mycoplasma pneumoniae* as a Causative Agent of Community-Acquired Pneumonia in Children: Clinical Features and Laboratory Diagnosis. *Italian Journal of Pediatrics*. 2014; 40:104.
67. Spuesens E, Visser EG, Hoogenboezem T, Sluijter M, Estevao S, Hartwig NG, *et al*. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in Healthy Children by Real Time PCR. Preliminary Data from the Mymic Study. 32rd Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID). Dublin (Ireland), May, 2014.
68. Gotoh K, Nishimura N, Takeuchi S, Hattori F, Horiba K, Isaji M, *et al*. Assessment of the Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay for Rapid Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* in Pediatric Community-Acquired Pneumonia. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2013; 66(6):539-542.
- 69 Aizawa Y, Oishi T, Tsukano S, Taguchi T, Saitoh A. Clinical Utility of Loop-Mediated Isothermal Amplification for Rapid Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* in Children. *Journal of Medical Microbiology*. 2014. 63:248-251.
70. Rogozinski LE, Alverson BK, Biondi EA. Diagnosis and Treatment of *Mycoplasma pneumoniae* in Children. *Minerva Pediatrica*. 2017; 69(2):156-60.
71. Sung RY, Chan PK, Choi KC, Yeung AC, Li AM, Tang JW, *et al*. Comparative Study of Nasopharyngeal Aspirate and Nasal Swab Specimens for Diagnosis of Acute Viral Respiratory Infection. *Journal of Clinical Microbiology*. 2008; 46(9):3073-3076.
72. DeByle C, Bulkow L, Miernyk K, Chikoyak L, Hummel K, Hennessy T, *et al*. Comparison of Nasopharyngeal Flocked Swabs and Nasopharyngeal Wash Collection Methods for Respiratory Virus Detection in Hospitalized Children Using Real-Time Polymerase Chain Reaction. *Journal of Virological Methods*. 2012; 185(1):89-93.
73. Hammitt LL, Murdoch DR, Scott AJ, Driscoll A, Karron RA, Levine OS, *et al*. Specimen Collection for the Diagnosis of Pediatric Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 54(Suppl 2):S132-139.
74. Tunsjø H, Berg A, Inchley C, Røberg I, Leegaard T. Comparison of Nasopharyngeal Aspirate with Flocked Swab for PCR-Detection of Respiratory Viruses in Children. *APMIS*. 2015; 123(6):473-477.
75. Lahti E, Peltola V, Waris M, Virkki R, Rantakokko-Jalava K, Jalava J, *et al*. Induced Sputum in the Diagnosis of Childhood Community-Acquired Pneumonia. *Thorax*. 2009; 64(3):252-257.
76. Thea DM, Seidenberg P, Park DE, Mwananyanda L, Fu W, Shi Q, *et al*; for the PERCH Study Group. Limited Utility of Polymerase Chain Reaction in Induced Sputum Specimens for Determining the Causes of Childhood Pneumonia in Resource-Poor Settings: Findings from the Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH)

Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2017; 64(Suppl 3):S289-300.

77. Cevey-Macherel M, Galetto-Lacour A, Gervaix A, Siegrist CA, Bille J, Bescher-Ninet B, *et al*. Etiology of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Children Based on WHO Clinical Guidelines. *European Journal of Pediatrics*. 2009; 168(12):1429-1436.

78 Van Gageldonk-Lafeber AB, Heijnen MLA, Bartelds AIM, Peters MF, Van der Plas SM, Wilbrink B. A Case-Control Study of Acute Respiratory Tract Infection in General Practice Patients in the Netherlands. *Clinical Infectious Diseases*. 2005; 41:490-497.

79. Van den Bergh MR, Biesbroek G, Rossen JW, de Piters WA, Bosch AA, van Gils EJ, *et al*. Associations between Pathogens in the Upper Respiratory Tract of Young Children: Interplay between Viruses and Bacteria. *PLoS One*. 2012; 7(10):e47711.

80. Rhedin S, Lindstrand A, Rotzén-Östlund M, Tolfvenstam T, Öhrmalm L, Rinder M, *et al*. Clinical Utility of PCR for Common Viruses in Acute Respiratory Illness. *Pediatrics*. 2014; 133(3):e538-545.

81. Rhedin S, Lindstrand A, Hjelmgren A, Ryd-Rinder M, Öhrmalm L, Tolfvenstam T, *et al*. Respiratory Viruses Associated with Community-Acquired Pneumonia in Children: Matched Case-Control study. *Thorax*. 2015; 70(9):847-853.

82. Rodrigues CMC, Grovesc H. Community-Acquired Pneumonia in Children: the Challenges of Microbiological Diagnosis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2018; 56(3).e01318-17.

83. Feikin DR, Fu W, Park DE, Shi Q, Higdon MM, Baggett HC, *et al*. Is Higher Viral Load in the Upper Respiratory Tract Associated With Severe Pneumonia? Findings from the PERCH Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2017; 64(Suppl 3):S337-346.

84. Jartti T, Jartti L, Peltola V, Waris M, Ruuskanen O. Identification of Respiratory Viruses in Asymptomatic Subjects: Asymptomatic Respiratory Viral Infections. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2008; 27(12):1103-1107.

85. Self WH, Williams DJ, Zhu Y, Ampofo K, Pavia AT, Chappell JD, *et al*. Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients with Community-Acquired Pneumonia. *The Journal of Infectious Diseases*. 2016; 213:584-916.

86. Singleton RJ, Bulkow LR, Miernyk K, DeByle C, Pruitt L, Hummel K, *et al*. Viral Respiratory Infections in Hospitalized and Community Control Children in Alaska. *Journal of Medical Virology*. 2010; 82(7):1282-1290.

87. Edwards KM, Zhu Y, Griffin MR, Weinberg GA, Hall CB, Szilagyi PG, *et al*. Burden of Human Metapneumovirus Infection in Young Children. *The New England Journal of Medicine*. 2013; 368(7):633-643.

88. Song E, Wang H, Kajon AE, Salamon D, Dong S, Ramilo O, *et al.* Diagnosis of Pediatric Acute Adenovirus Infections: Is a Positive PCR Sufficient? *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2016; 35(8):827-834.
89. Xie L, Zhang B, Zhou J, Huang H, Zeng S, Liu Q, *et al.* Human Adenovirus Load in Respiratory Tract Secretions are Predictors for Disease Severity in Children with Human Adenovirus Pneumonia. *Virology Journal.* 2018; 15(1):123.
90. Prill MM, Iwane MK, Edwards KM, Williams JV, Weinberg GA, Staat MA, *et al.*; for the New Vaccine Surveillance Network Human Coronavirus in Young Children Hospitalized for Acute Respiratory Illness and Asymptomatic Controls. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2012; 31:235–240.
91. Howard LM, Johnson M, Williams JV, Zhu Y, Gil AI, Edwards KM, *et al.* Respiratory Viral Detections During Symptomatic and Asymptomatic Periods in Young Andean Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2015; 34(10):1074-1080.
92. Nascimento-Carvalho CM, Ruuskanen O. Clinical Significance of Multiple Respiratory Virus Detection. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2016; 35(3):338-339.
93. Spichak TV, Yatsyshina SB, Katosova L, Kim SS, Korppi MO. Is the Role of Rhinoviruses as Causative Agents of Pediatric Community-Acquired Pneumonia Over-Estimated? *European Journal of Pediatrics.* 2016; 175(12):1951-1958.
94. Randolph AG, Agan AA, Flanagan RF, Meece JK, Fitzgerald JC, Loftis LL, *et al.* Optimizing Virus Identification in Critically Ill Children Suspected of Having an Acute Severe Viral Infection. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2016; 17(4):279-286.
95. Jansen RR, Wieringa J, Koekkoek SM, Visser CE, Pajkrt D, Molenkamp R, *et al.* Frequent Detection of Respiratory Viruses without Symptoms: Toward Defining Clinically Relevant Cutoff Values. *Journal of Clinical Microbiology.* 2011; 49(7):2631-2636.
96. Rogers BB, Shankar P, Jerris RC, Kotzbauer D, Anderson EJ, Watson RJ, *et al.* Impact of a Rapid Respiratory Panel Test on Patient Outcomes. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* 2014; 139(5):636-641.
97. Wagner J, Pyles RB, Miller AL, Nokso-Koivisto J, Loeffelholz MJ, Chonmaitree T. Determining Persistence of Bocavirus DNA in the Respiratory Tract of Children by Pyrosequencing. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2016; 35(5):471-476.
98. Jourdain S, Smeesters P, Denis O, Dramaix M, Sputael V, Malaviolle X, *et al.* Differences in Nasopharyngeal Bacterial Carriage in Preschool Children from Different Socio-Economic Origins. *Clinical Microbiology and Infection.* 2011; 17(6):907-914.
99. Tsai MH, Huang SH, Chen CL, Chiu CY, Hua MC, Liao SL, *et al.* Pathogenic Bacterial



Nasopharyngeal Colonization and Its Impact on Respiratory Diseases in the First Year of Life: The PATCH Birth Cohort Study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2015; 34(6):652-658.

100. "Moffet's Pediatric Infectious Diseases. A Problem-Oriented Approach". Lippincott & Williams, 4th edition, 2005. Chapter 8, 174-218. ISBN-13: 978-0-7817-2943.

101. Tsai CM, Wong KS, Lee WJ, Hsieh KS, Hung PL, Niu CK, *et al*. Diagnostic Value of Bronchoalveolar Lavage in Children with Nonresponding Community-Acquired Pneumonia. *Pediatrics & Neonatology*. 2017; 58(5):430-436.

102. Uehara S, Sunakawa K, Eguchi H, Ouchi K, Okada K, Kurosaki T, *et al*. Japanese Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children 2007 with Focus on Pneumonia. *Pediatrics International*. 2011; 53(2):264-276.

103. Albrich W, Madhi S, Adrian P, van Niekerk N, Marelets T, Cutland C, *et al*. Use of a Rapid Test of Pneumococcal Colonization Density to Diagnose Pneumococcal Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 54(5):601-609.

104. Vu H, Yoshida L, Suzuki M, Nguyen H, Nguyen C, Nguyen A, *et al*. Association between Nasopharyngeal Load of *Streptococcus pneumoniae*, Viral Coinfection, and Radiologically Confirmed Pneumonia in Vietnamese Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011; 30(1):11-18.

105. Silvia B, Loreto F, Albert B, Cristina P, Aida R, Lurdes M, *et al*. Comparison of 2 Molecular Assays and a Serologic Test in Diagnosing *Mycoplasma pneumoniae* Infection in Paediatrics Patients. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2011; 71(4):463-466.

106. Jiang W, Wu M, Zhou J, Wang Y, Hao C, Ji W, *et al*. Etiologic Spectrum and Occurrence of Coinfections in Children Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia. *BMC Infectious Diseases*. 2017; 17(1):787.

107. Cho MC, Kim H, An D, Lee M, Noh SA, Kim MN, *et al*. Comparison of Sputum and Nasopharyngeal Swab Specimens for Molecular Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, and *Legionella pneumophila*. *Annals of Laboratory Medicine*. 2012; 32(2):133-138.

108. Chaudhry R, Sharma S, Javed S, Passi K, Dey AB, Malhotra P. Molecular Detection of *Mycoplasma pneumoniae* by Quantitative Real-Time PCR in patients with Community-Acquired Pneumonia. *Indian Journal of Medical Research*. 2013; 138:244-251.

109. Chen H, Weng H, Lin M, He P, Li Y, Xie Q, *et al*. The Clinical Significance of FilmArray Respiratory Panel in Diagnosing Community-Acquired Pneumonia. *BioMed Research International*. 2017;2017:7320859.

110. Andrews AL, Simpson AN, Heine D, Teufel RJ. Cost-Effectiveness Analysis of Obtaining Blood Cultures in Children Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia. *Journal of Pediatrics*. 2015; 167:1280-1286.
111. Mc Culloh RJ, Koster MP, Yin DE, Milner TL, Ralston L, Hill VL, *et al*. Evaluating the Use of Blood Cultures in the Management of Children Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia. *PLoS One*. 2015; 10(2):e0117462.
112. Shah SS, Dugan MH, Bell LM, Grundmeier RW, Florin TA, Hines EM, *et al*. Blood Cultures in the Emergency Department Evaluation of Childhood Pneumonia. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011; 30(6):475-479.
113. Myers AL, Hall M, Williams DJ, Auger K, Tieder JS, Statile A, *et al*. Prevalence of Bacteremia in Hospitalized Pediatric Patients With Community-acquired Pneumonia. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013; 32(7):736-740.
114. Tagarro A, Benito A, Sánchez A, Aznar E, Otheo E, Sanz-Rosa D, on behalf of the Bacteremia in Children Observation Program (BACO) Group. Bacteremic Pneumonia before and after Withdrawal of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine from a Public Vaccination Program in Spain: A Case-Control Study. *The Journal of Pediatrics*. 2016; 171:111-115.
115. Al-Kaabi N, Solh Z, Pacheco S, Murray L, Gaboury I, Saux N. A Comparison of Group A *Streptococcus* Versus *Streptococcus pneumoniae* Pneumonia. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2006; 25(11):1008-1012.
116. Elemraid MA, Sails AD, Thomas MF, Rushton SP, Perry JD, Eltringham G, *et al*. Pneumococcal Diagnosis and Serotypes in Childhood Community-Acquired Pneumonia. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2013; 76(2):129-132.
117. Azzari C, Cortimiglia M, Moriondo M, Canessa C, Lippi F, Ghiori F, *et al*. Pneumococcal DNA is not Detectable in the Blood of Healthy Carrier Children by Real-Time PCR Targeting the *lytA* gene. *Journal of Medical Microbiology*. 2011; 60(6):710-714.
118. Carrol ED, Guiver M, Nkhoma S, Mankhambo LA, Marsh J, Balmer P, *et al*. High Pneumococcal DNA Loads Are Associated With Mortality in Malawian Children With Invasive Pneumococcal Disease. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2007; 26(5):416-422.
119. Morpeth SC, Knoll MD, Scott JAG, Park DE, Watson NL, Baggett HC, *et al*. Detection of Pneumococcal DNA in Blood by Polymerase Chain Reaction for Diagnosing Pneumococcal Pneumonia in Young Children from Low and Middle-Income Countries. *Clinical Infectious Diseases*. 2017; 64(Suppl 3):S347-356.
120. Knoll MD, Morpeth SC, Scott JAG, Watson NL, Park DE, Baggett HC. Evaluation of Pneumococcal Load in Blood by Polymerase Chain Reaction for the Diagnosis of

Pneumococcal Pneumonia in Young Children in the PERCH Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2017; 64(Suppl 3):S357-367.

121. Eastham K, Freeman R, Kearns A, Eltringham G, Clark J, Leeming J, *et al*. Clinical Features, Aetiology and Outcome of Empyema in Children in the North East of England. *Thorax*. 2004; 59(6):522-525.

122. Blaschke AJ, Heyrend C, Byington cl, Obando I, Vázquez-Barba I, Doby EH, *et al*. Molecular Analysis Improves Pathogen Identification and Epidemiologic Study of Pediatric Parapneumonic Empyema. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011; 30:289-294.

123. Elemraid MA, Rushton SP, Clark JE, Perry JD, Thomas MF, Sails AD, *et al*, on behalf of the North East of England Paediatric Respiratory Infection Study Group. A Case-Control Study to Assess the Urinary Pneumococcal Antigen Test in Childhood Pneumonia. *Clinical Pediatrics (Philadelphia)*. 2014; 53(3):286-288.

124. García-García M, Calvo C, Pozo F, Villadangos P, Pérez-Breña P, Casas I. Spectrum of Respiratory Viruses in Children with Community-Acquired Pneumonia. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012; 31(8):808-813.

125. Mathews B, Shah S, Cleveland RH, Lee EY, Bachur RG, Neuman MI. Clinical Predictors of Pneumonia among Children with Wheezing. *Pediatrics*. 2009; 124(1):e29-36.

126. Theodoratou E, Johnson S, Jhass A, Madhi SA, Clark A, Boschi-Pinto C, *et al*. The Effect of *Haemophilus influenzae* type b and Pneumococcal Conjugate Vaccines on Childhood Pneumonia Incidence, Severe Morbidity and Mortality. *International Journal of Epidemiology*. 2010; 39(Suppl 1):i172-185.

127. Kutty PK, Jain S, Taylor TH, Bramley AM, Díaz MH, Ampofo K, *et al*. *Mycoplasma pneumoniae* Among Children Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 2019; 68(1):5-12.

128. Inchley C, Berg A, Benam A, Kvissel A, Leegaard T, Nakstad B. *Mycoplasma pneumoniae*: A Cross-sectional Population-based Comparison of Disease Severity in Preschool and School-age Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017; 36(10):930-936.

129. Han M, Yun K, Lee H, Park J, Rhie K, Lee J, *et al*. Contribution of Co-detected Respiratory Viruses and Patient Age to the Clinical Manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2018; 37(6):531-536.

130. Selwyn BJ, on Behalf of the Coordinated Data Group of BOSTID Researchers. The Epidemiology of Acute Respiratory Tract Infection in Young Children: Comparison of Findings from Several Developing Countries. *Reviews of Infectious Diseases*. 1990;

12(Suppl 8):S870-S888.

131. Gilani Z, Kwong YD, Levine OS, Deloria-Knoll M, Scott AJ, O'Brien KL, *et al.* A Literature Review and Survey of Childhood Pneumonia Etiology Studies: 2000–2010. *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 54(Suppl 2):S102-S108.

132. Case Management of Acute Respiratory Infections in Children in Developing Countries. Report of a Working Group Meeting, Geneva, 3-6 April 1984, 2nd revision, March 1988. WHO/RSD/85.15.

133. Cherian T, Mulhoiland EK, Carlin JB, Ostensen H, Amin R, de Campo M, *et al* & the WHO Radiology Working Group. Standardized Interpretation of Paediatric Chest Radiographs for the Diagnosis of Pneumonia in Epidemiological Studies. *Bulletin of the World Health Organization*. 2005; 83:353-359.

134. Ausina V, Coll P, Sambeat M, Puig I, Condom M, Luquin M, *et al.* Prospective Study on the Etiology of Community-acquired Pneumonia in Children and Adults in Spain. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1988; 7(3):342-347.

135. Nohynek H, Eskola J, Laine E, Halonen P, Ruutu P, Saikku P, *et al.* The Causes of Hospital-Treated Acute Lower Respiratory Tract Infection in Children. *American Journal of Diseases of Childhood*. 1991; 145:618-622.

136. Claesson BO, Trollfors B, Brolin I, Granström M, Henrichsen J, Judel U, *et al.* Etiology of Community-Acquired Pneumonia in Children Based on Antibody Responses to Bacterial and Viral Antigens. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1989; 8(12):856-862.

137. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Jalonen E, Saikku P, Leinoneu M, Halonen P, *et al.* Aetiology of Community-Acquired Pneumonia in Children Treated in Hospital. *European Journal of Pediatrics*. 1993; 152:24-30.

138. Gendrel D, Raymond J, Moulin F, Iniguez J, Ravilly S, Habib F, *et al.* Etiology and Response to Antibiotic Therapy of Community-acquired Pneumonia in French children. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1997; 16(5):388-391.

139. Esposito S, Bosis S, Cavagna R, Faelli N, Begliatti E, Marchisio P, *et al.* Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* and Atypical Bacterial Infections in Children 2-5 Years of Age with Community-Acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 2002; 35:1345-1352.

140. Don M, Valent F, Korppi M, Canciani M. Differentiation of Bacterial and Viral Community-acquired Pneumonia in Children. *Pediatrics International*. 2009;51(1):91-96.

141. Drummond P, Clark J, Wheeler J, Galloway A, Freeman R, Cant A. Community

Acquired Pneumonia-a Prospective UK Study. Archives of Diseases in Childhood. 2000; 83:408-412.

142. Tsolia MN, Psarras S, Bossios A, Audi H, Paldanius M, Gourgiotis D, *et al.* Etiology of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized School-Age Children: Evidence for High Prevalence of Viral Infections. Clinical Infectious Diseases. 2004; 39:681-686.

143. Juven T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, *et al.* Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2000; 19(4):293-298.

144. 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;701-707.

145. Hamano-Hasegawa K, Morozumi M, Nakayama E, Chiba N, Murayama SY, Takayanagi R, *et al.* Comprehensive Detection of Causative Pathogens Using Real-Time PCR to Diagnose Pediatric Community-acquired Pneumonia. Journal of Infection and Chemotherapy. 2008; 14(6):424-432.

146. Tajima T, Nakayama E, Hirai F, Litsuka T, Momomura M, Kutsuma H, *et al.* Etiology and Clinical Study of Community-acquired Pneumonia in 157 hospitalized children. Journal of Infection and Chemotherapy. 2006; 12(6):372-379.

147. Don M, Fasoli L, Paldanius M, Vainionpää R, Kleemola M, Rätty R, *et al.* Aetiology of Community-Acquired Pneumonia: Serological Results of a Paediatric Survey. Scandinavian Journal of Infectious Diseases. 2005; 37:806-812.

148. Berg A, Inchley C, Aase A, Fjaerli H, Bull R, Aaberge I, *et al.* Etiology of Pneumonia in a Pediatric Population with High Pneumococcal Vaccine Coverage: A Prospective Study. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2016; 35(3):e69-75.

149. Nascimento-Carvalho CM, Oliveira JR, Cardoso MRA, Araújo-Neto C, Barral A, Saukkoriipi A, *et al.* Respiratory Viral Infections among Children with Community-acquired Pneumonia and Pleural Effusion. Scandinavian Journal of Infectious Diseases. 2013; 45(6):478-483.

150. Esposito S, Daleno C, Prunotto G, Scala A, Tagliabue C, Borzani I, *et al.* Impact of Viral Infections in Children with Community-Acquired Pneumonia: Results of a Study of 17 Respiratory Viruses. Influenza and Other Respiratory Viruses. 2013; 7(1):18-26.

151. Sun H, Chen Z, Yan Y, Huang L, Wang M, Ji W. Epidemiology and Clinical Profiles of *Mycoplasma pneumoniae* Infection in Hospitalized Infants Younger than One Year. Respiratory Medicine. 2015; 109(6):751-757.

152. Okada T, Matsubara K, Iwata S, Okada T, Morozumi M, Chiba N, *et al.* A Practical Approach Estimating Etiologic Agents Using Real-Time PCR in Pediatric Inpatients with

Community-acquired Pneumonia. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2012; 18(6):832-840.

153. Cantais A, Mory O, Pillet S, Verhoeven PO, Bonneau J, Patural H, *et al.* Epidemiology and Microbiological Investigations of Community-acquired Pneumonia in Children Admitted at the Emergency Department of a University Hospital. *Journal of Clinical Virology*. 2014; 60(4):402-407.

154. Wong-Chew R, García-León ML, Noyola DE, Gonzalez LF, Meza J, Vilaseñor-Sierra A, *et al.* Respiratory Viruses Detected in Mexican Children Younger than 5 Years Old with Community-acquired Pneumonia: a National Multicenter Study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017; 62:32-38.

155. Jonnalagadda S, Rodríguez O, Estrella B, Sabin LL, Sempértegui F, Hamer DH. Etiology of Severe Pneumonia in Ecuadorian Children. *PLoS One*. 2017; 12(2):e0171687.

156. Don M, Canciani M, Korppi M. Community-acquired Pneumonia in Children: What's old? What's new? *Acta Paediatrica*. 2010; 99(11):1602-1608.

157. Techasaensiri B, Techasaensiri C, Mejías A, McCracken GH, Ramilo O. Viral Coinfections in Children With Invasive Pneumococcal Disease. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2010; 29(6):519-523.

158. McCullers JA. Insights into the Interaction between Influenza Virus and Pneumococcus. *Clinical Microbiology Reviews*. 2006; 19(3):571-582.

159. Obando I, Valderrabanos E, Millan J, Neth O. Necrotising Pneumonia due to Influenza A(H1N1) and Community-acquired Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Clone USA300: Successful Management of the First Documented Paediatric Case. *Archives of Disease in Childhood*. 2010; 95(4):305-306.

160. Chiu CY, Chen CJ, Wong KS, Tsai MH, Chiu CH, Huang YC. Impact of Bacterial and Viral Coinfection on Mycoplasmal Pneumonia in Childhood Community-acquired Pneumonia. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2015; 48(1):51-56.

161. McCulloh RJ, Koster MP, Yin DE, Milner TL, Ralston SL, Hill VL, *et al.* Evaluating the Use of Blood Cultures in the Management of Children Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia. *PLoS One* 10(2):e0117462.

162. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory Viral Infections in Infants: Causes, Clinical Symptoms, Virology, and Immunology. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010; 23(1):74-98.

163. Franz A, Adams O, Willems R, Bonzel L, Neuhausen N, Schweizer-Krantz S, *et al.* Correlation of Viral Load of Respiratory Pathogens and Co-infections with Disease Severity in Children Hospitalized for Lower Respiratory Tract Infection. *Journal of*

Clinical Virology. 2010; 48(4):239-245.

164. Drews AL, Atmar RL, Glezen PW, Baxter BD, Piedra PA, Greenberg SB. Dual Respiratory Virus Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 1997; 25(6):1421-1429.

165. Asner SA, Science ME, Tran D, Smieja M, Merglen A, Mertz D. Clinical Disease Severity of Respiratory Viral Co-Infection *versus* Single Viral Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014; 9(6):e99392.

166. Goka E, Vallely PJ, Mutton KJ, Klapper PE. Single and Multiple Respiratory Virus Infections and Severity of Respiratory Disease: A Systematic Review. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2014; 15(4):363-370.

167. Ucakar V, Socan M, Trilar KP. The Impact of Influenza and Respiratory Syncytial Virus on Hospitalizations for Lower Respiratory Tract Infections in Young Children: Slovenia, 2006-2011. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2013; 7(6):1093-1102.

168. Nolan VG, Arnold SR, Bramley AM, Ampofo K, Williams DJ, Grijalva CG, *et al.* Etiology and Impact of Coinfections in Children Hospitalized with Community-acquired Pneumonia. *The Journal of Infectious Diseases*. 2018; 218:179-188.

169. Andrewes CH. Virus Interference, I, the Interferon. *Proceedings of the Royal Society of London of Biological Sciences*. 1957; 147(927):258-267.

170. Schultz-Cherry S. Viral Interference: The Case of Influenza Viruses. *The Journal of Infectious Diseases*. 2015; 212:1690-1691.

171. Beckham CJ, Light HR, Nissan TA, Ahlquist P, Parker R, Noueiry A. Interactions between Brome Mosaic Virus RNAs and Cytoplasmic Processing Bodies. *Journal of Virology*. 2007; 81(18):9759-9768.

172. Laurie KL, Guarnaccia TA, Carolan LA, Yan AWC, Aban M, Petrie S. Interval Between Infections and Viral Hierarchy Are Determinants of Viral Interference Following Influenza Virus Infection in a Ferret Model. *The Journal of Infectious Diseases*. 2015; 212:1701-1710

173. Lukkarinen H, Söderlund-Venermo M, Vuorinen T, Allander T, Hedman K, Simell O, *et al.* Human Bocavirus 1 May Suppress Rhinovirus-associated Immune Response in Wheezing Children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014; 133:1256-1258.

174. Jennings L, Anderson T, Beynon K, Chua A, Laing R, Werno A, *et al.* Incidence and Characteristics of Viral Community-acquired Pneumonia in Adults. *Thorax*. 2008; 63(1):42-48.

175. Singletown EB, Wayder ML. *Radiological Atlas of Pulmonary Abnormalities in Children*. WB Saunders Company, Filadelfia, edición en castellano. 1972; 92-125.

176. Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Svedström E, Mertsola J, Ruuskanen O. Differentiation of Bacterial and Viral Pneumonia in Children. *Thorax*. 2002; 57:438-441.
177. Davies HD, Wang EEL, Manson D, Babyn P, Shuckett B. Reliability of the Chest Radiograph in the Diagnosis of Lower Tract Infections in Young Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1996; 15:600-604.
178. Mahomed N, Fancourt N, de Campo J, de Campo M, Akano A, Cherian T, *et al*. Preliminary report from the World Health Organisation Chest Radiography in Epidemiological Studies project. *Pediatric Radiology*. 2017; 47(11):1399–1404.
179. Olofsson S, Brittain-Long R, Andersson LM, Westin J, Lindh M. PCR for Detection of Respiratory Viruses: Seasonal Variations of Virus Infections. *Expert Reviews on Anti Infection Therapy*. 2011; 9(8):615-626.
180. Pelton SI, Jacobs MR. Pneumococcal Infections. Cap. 85. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, Eighth Edition. Copyright © 2019 by Elsevier, Inc.
181. Quanquin NM, Cherry JD. *Mycoplasma* and *Ureaplasma* Infections. Cap 196. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, Eighth Edition. Copyright © 2019 by Elsevier, Inc.
182. Shah SS, Bradley JS. Pediatric Community-Acquired Pneumonia. Cap 22. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, Eighth Edition. Copyright © 2019 by Elsevier, Inc.
183. Wang K, Gill P, Perera R, Thomson A, Mant D, Harnden A. Clinical Symptoms and Signs for the Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* in Children and Adolescents with Community-Acquired Pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; Issue 10. Art. No.: CD009175.
184. Summah H, Qu JM. Biomarkers: A Definite Plus in Pneumonia. *Mediators of Inflammation*. 2009; 2009:675753.
185. Korkmaz MF, Güzel A, Açıköz M, Okuyucu A, Alaçam H. Reliability of Pro-adrenomedullin and Interleukin 1 $\beta$  in Predicting Severity of Community-Acquired Pneumonia in Pediatric Patients. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2018; 48(1):81-89.
186. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Leinonen M. White Blood Cells, C-Reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate in Pneumococcal Pneumonia in children. *European Respiratory Journal*. 1997; 10(5):1125-1129.
187. Renshaw AA, Drago B, Toraya N, Gould EW. Respiratory Syncytial Virus Infection Is Strongly Correlated with Decreased Mean Platelet Volume. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013; 17(9):e678-680.



188. Karadag-Oncel E, Ozsurekci Y, Kara A, Karahan S, Cengiz A, Ceyhan M. The Value of Mean Platelet Volume in the Determination of Community Acquired Pneumonia in Children. *Italian Journal of Pediatrics*. 2013; 39(1):16.
189. Lee J-H, Yoon S, Kim HS, Lim C. Characteristics of the Mean Platelet Volume, Neutrophil to Lymphocyte Ratio, and C-Reactive Protein Compared to the Procalcitonin Level in Pneumonia Patients. *Platelets*. 2014; 26(3):278-280.
190. Yoon NB, Son C, Um SJ. Role of the Neutrophil-lymphocyte Count Ratio in the Differential Diagnosis between Pulmonary Tuberculosis and Bacterial Community-acquired Pneumonia. *Annals of Laboratory Medicine*. 2013; 33(2):105-110.
191. De Jager CP, Wever PC, Gemen EF, Kusters R, van Gageldonk-Lafeber AB, van der Poll T, *et al*. The Neutrophil-lymphocyte Count Ratio in Patients with Community-acquired Pneumonia. *PLoS One*. 2012; 7(10):e46561.
192. Bekdas M, Goksugur SB, Sarac EG, Erkokoglu M, Demircioglu F. Neutrophil/Lymphocyte and C-Reactive Protein/Mean Platelet Volume Ratios in Differentiating Between Viral and Bacterial Pneumonias and Diagnosing Early Complications in Children. *Saudi Medical Journal*. 2014; 35(5):442-447.
193. Flood RG, Badik J, Aronoff SC. The Utility of Serum C-Reactive Protein in Differentiating Bacterial from Nonbacterial Pneumonia in Children: A Meta-Analysis of 1230 Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2008; 27(2):95-99.
194. Heiskanen-Kosma T, Korppi M. Serum C-reactive Protein Cannot Differentiate Bacterial and Viral Aetiology of Community-Acquired Pneumonia in Children in Primary Healthcare Settings. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2000; 32(4):399-402.
195. Higdon MM, Le T, O'Brien KL, Murdoch DR, Prosperi C, Baggett HC, *et al*. Association of C-Reactive Protein with Bacterial and Respiratory Syncytial Virus-Associated Pneumonia among Children Aged <5 Years in the PERCH Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2017; 64(Suppl 3):S378-386.
196. García-Zarza E, Ramos-Amador JT, Rubio-Gribblea B, Corrales E, Zeballos-Sarratoa G, Herrera-Montesa J. Utilidad de la Procalcitonina Sérica en la Orientación Etiológica de los Niños con Neumonía Adquirida en la Comunidad. *Anales de Pediatría (Barcelona)*. 2004; 60(3):278-289.
197. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, *et al*. Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006; 174(1):84-93.
198. Gilbert D, Gelfer G, Wang L, Myers J, Bajema K, Johnston M, *et al*. The Potential of Molecular Diagnostics and Serum Procalcitonin Levels to Change the Antibiotic Management of Community-acquired Pneumonia. *Diagnostic Microbiology and*

Infectious Disease. 2016; 86(1):102-107.

199. Toikka P, Irjala J, Juvén T, Virkki M, Mertsola J, Leinonen M, *et al.* Serum Procalcitonin, C-Reactive Protein and Interleukin-6 for Distinguishing Bacterial and Viral Pneumonia in Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2000; 19:598-602.

200. Vasconcellos ÂG, Clarêncio J, Andrade D, Cardoso MRA, Barral A, Nascimento-Carvalho CM. Systemic Cytokines and Chemokines on Admission of Children Hospitalized with Community-acquired Pneumonia. *Cytokine*. 2018; 107:1-8.

201. den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, Stevens R, Moll H, Lakhanpaul M, *et al.* Diagnostic Value of Laboratory Tests in Identifying Serious Infections in Febrile Children: Systematic Review. *British Medical Journal*. 2011; 8; 342:d3082.

202. Elemraid MA, Rushton SP, Thomas MF, Spencer DA, Gennery AR, Clark JE. Utility of Inflammatory Markers in Predicting the Aetiology of Pneumonia in Children. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2014; 79(4):458-462.

203. Esposito S, Tagliabue C, Picciolli I, Sabatini C, Consolo S, Bosis S, *et al.* Procalcitonin (PCT) Measurement for Guiding Decisions on Antibiotic Treatment of Pediatric Community Acquired Pneumonia of Children. 32rd Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID). Dublin (Ireland), May, 2014.

204. Leite H, da Silva A, de Iglesias S, Nogueira P. Serum Albumin Is an Independent Predictor of Clinical Outcomes in Critically Ill Children. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2016; 17(2):e50-57.

205. Ning J, Shao X, Ma Y, Lv D. Valuable Hematological Indicators for the Diagnosis and Severity Assessment of Chinese Children with Community-acquired Pneumonia: Prealbumin. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(47): e5452.

206. Davido B, Badr C, Lagrange A, Makhloufi S, Truchis DP, Perronne C, *et al.* Serum Protein Electrophoresis: an Interesting Diagnosis Tool to Distinguish Viral from Bacterial Community-acquired Pneumonia. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2016; 35(6):899-902.

207. Van Houten CB, de Groot JA, Klein A, Go I, Chistyakov I, de Waal W, *et al.* A Host-Protein Based Assay to Differentiate between Bacterial and Viral Infections in Preschool Children (OPPORTUNITY): a Double-blind, Multicentre, Validation Study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017; 17(4):431-440.

208. Oved K, Cohen A, Boico O, Navon R, Friedman T, Etshtein L, *et al.* A Novel Host-Proteome Signature for Distinguishing between Acute Bacterial and Viral Infections. *PLoS One*. 2015; 10(3):e0120012.

209. Yang L, Yang Z, Cheng L, Cheng J, Cheng L, Sun Y, *et al.* Lectin Microarray Combined with Mass Spectrometry Identifies Haptoglobin-Related Protein (HPR) as a Potential Serologic Biomarker for Separating Nonbacterial Pneumonia from Bacterial Pneumonia in Childhood. *Proteomics Clinical Applications*. 2018; 12(6):1800030.
210. Engelmann I, Dubos F, Lobert PE, Houssin C, Degas V, Sardet A, *et al.* Diagnosis of Viral Infections Using Myxovirus Resistance Protein A (MxA). *Pediatrics*. 2015; 135:e985-993.
211. Moreno L, Krishnan JA, Duran P, Ferrero F. Development and Validation of a Clinical Prediction Rule to Distinguish Bacterial From Viral Pneumonia in Children. *Pediatric Pulmonology*. 2006; 41:331-337.
212. Alcoba G, Keitel K, Maspoli V, Lacroix L, Manzano S, Gehri M, *et al.* A Three-Step Diagnosis of Pediatric Pneumonia at the Emergency Department Using Clinical Predictors, C-Reactive Protein, and Pneumococcal PCR. *European Journal of Pediatrics*. 2017; 176:815-824.
213. Grigg J. Antibiotics for Preschool Wheeze. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016; 4: 1-2.
214. Wilson KM, Torok MR, Localio R, McLeod L, Srivastava R, Luan X, *et al.* Community-Acquired Pneumonia in Children: Effect of an Asthma Codiagnosis. *Hospital Pediatrics*. 2015; 5(8):415-422.
215. Nisar Z, Guleria R, Kumar S, Chawla TC, Biswas NR. *Mycoplasma pneumoniae* and Its Role in Asthma. *Postgraduate Medical Journal*. 2007; 83:100-104.
- 216.- Global Initiative for Asthma Management and Prevention. Updated 2015. ©Global Initiative for Asthma (GINA).
217. Tapiainen T, Aittoniemi J, Immonen J, Jylkk H, Meinander T, Nuolivirta K, *et al.* Finnish Guidelines for The Treatment of Community-Acquired Pneumonia and Pertussis in Children. *Acta Pædiatrica*. 2016; 105:39-43.
218. Otheo E, Rodríguez M, Sánchez A, Coca A, Martín-Frías M, Martín MD, *et al.* Etiology of Community Acquired Pneumonia Associated to Asthma Exacerbation in Hospitalized Children. 33rd Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID). Leipzig (Germany), May, 2015.
219. Tracy MC, Mathew R. Complicated Pneumonia: Current Concepts and State of the Art. *Current Opinion in Pediatrics*. 2018; 30:384-392.
220. Tan TQ, Mason EO, Wald ER, Barson WJ, Schutze GE, Bradley JS, *et al.* Clinical Characteristics of Children with Complicated Pneumonia Caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics*. 2002; 110(1):1-6.

221. Otheo E, Rodríguez M, Navarro V, Tagarro A, Coca A, R. Buenache, *et al.* Etiology of Parapneumonic Effusion in Children with Community-Acquired Pneumonia. 33rd Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID). Leipzig (Germany), May, 2015.
222. Krenke K, Sadowy E, Podsiadły E, Hryniewicz W, Demkow U, Kulus M. Etiology of Parapneumonic Effusion and Pleural Empyema in Children. The Role of Conventional and Molecular Microbiological Tests. *Respiratory Medicine*. 2016; 116:28-33.
223. Micheau P, Llanas C, Rancé F, Puget C, Brémont F, Dutau G. Absès du Poumon à *Mycoplasma pneumoniae* Chez un Adolescent. *Archais Pédiatrie*. 2002; 9:606-609.
224. Clark JE. Determining the Microbiological Cause of a Chest Infection. *Archives of Diseases in Childhood*. 2015; 100:193-197.
225. Gendrel D, Raymond J, Moulin F, Iniguez JL, Ravilly S, Habib F, *et al.* Etiology and Response to Antibiotic Therapy of Community-Acquired Pneumonia in French Children. *European Journal of Clinical and Microbiological Infectious Diseases*. 1997; 16:388-391.
226. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP for the STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *PLoS Medicine*. 2007; 4(10):e296.
227. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP en nombre de la iniciativa STROBE. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): Directrices Para la Comunicación de Estudios Observacionales. *Gaceta Sanitaria*. 2008; 22(2):144-50.
228. McKonnochie KM. Bronchiolitis. What's in the Name? *American Journal of Diseases in Childhood*. 1983; 137:11-13.
229. Mikami R, Murao M, Cugell DW, Chretien J, Cole P, Meier-Sydow, *et al.* International Symposium on Lung Sounds. Synopsis of Proceedings. *Chest*. 1987; 92:342-345.
230. Azzari C, Moriondo M, Indolfi G, Cortimiglia M, Canessa C, Becciolini L, *et al.* Realtime PCR Is More Sensitive than Multiplex PCR for Diagnosis and Serotyping in Children with Culture Negative Pneumococcal Invasive Disease. *PLoS One*. 2010; 5(29):e9282.
231. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and the Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for Sepsis and Organ Dysfunction in Pediatrics. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2005; 6:2-8.
232. Kelly MS, Sandora TJ. Neumonía Adquirida en la Comunidad. Capítulo 400.

Nelson. Tratado de Pediatría, 20ª Edición. Copyright © 2016 Elsevier España, S.L.U.

233. Tagarro A, Martín MD, Del-Amo N, Sanz-Rosa D, Rodríguez M, Galán JC, *et al*. Hyponatremia in Children with Pneumonia Rarely Means SIADH. *Paediatrics & Child Health*. 2018; 23(7):e126-e133.

234. Garber MD, Quinonez RA. Chest Radiograph for Childhood Pneumonia: Good, but Not Good Enough. *Pediatrics*. 2018; 142(3):e20182025.

235. Don M, Valerio G, Canciani M, Koeppi M. Hyponatremia in Radiologically Confirmed Pediatric Community-Acquired Pneumonia. *Pediatric Emergency Care*. 2014; 30(1):76.

236. Bhuiyan MU, Snelling TL, West R, Lang J, Rahman T, Borland ML, *et al*. Role of Viral and Bacterial Pathogens in Causing Pneumonia among Western Australian Children: a Case-Control Study Protocol. *BMJ Open*. 2018; 8:e020646.

237. Shah SS. *Mycoplasma pneumoniae* as a Cause of Community-Acquired Pneumonia in Children. *Clinical Infectious Diseases*. 2019; 68(1):13-14.

238. Nascimento-Carvalho CM, Xavier-Souza G, Vilas-Boas AL, Fontoura MSH, Barral A, Puolakkainen M, *et al*, on behalf of the PNEUMOPAC-Efficacy Study Group. Evolution of Acute Infection with Atypical Bacteria in a Prospective Cohort of Children with Community-Acquired Pneumonia Receiving Amoxicillin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017; 72:2378-2384.



ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2018/19

DOCTORANDO: OTHEO DE TEJADA BARÁSOGAIN, ENRIQUE LUIS  
D.N.I./PASAPORTE: 01107752A

PROGRAMA DE DOCTORADO: D420-CIENCIAS DE LA SALUD  
DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: BIOLOGÍA DE SISTEMAS  
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

En el día de hoy 10/06/19, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de SANTIAGO MORENO GUILLEN // .

Sobre el siguiente tema: ETIOLOGÍA DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN NIÑOS HOSPITALIZADOS

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL<sup>1</sup> de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE

Alcalá de Henares, 10 junio 2019

EL PRESIDENTE

Fdo.: MELCHOR ALVAREZ DE MON

EL SECRETARIO

Fdo.: JOSE TOMAS RAMOS AMADOR

EL VOCAL

Fdo.: LUIS MADERO LOPEZ

Con fecha 24 de junio de 2019 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"
- No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada

FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.: OTHEO DE TEJADA BARÁSOGAIN, ENRIQUE LUIS

<sup>1</sup> La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:


En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 24 de junio, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por **OTHEO DE TEJADA BARÁSOAIN, ENRIQUE LUIS**, el día 10 de junio de 2019, titulada, *ETIOLOGÍA DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN NIÑOS HOSPITALIZADOS* para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

***MENCIÓN "CUM LAUDE"***

Alcalá de Henares, 24 de junio de 2019  
 EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA  
 F. Javier de la Mata de la Mata

**Copia por e-mail a:**  
 Doctorando: OTHEO DE TEJADA BARÁSOAIN, ENRIQUE LUIS  
 Secretario del Tribunal: JOSE TOMAS RAMOS AMADOR  
 Director de Tesis: SANTIAGO MORENO GUILLEN

<b>Código Seguro De Verificación:</b>	Mf0pgEFDYmNGUmQbJApcyA==	<b>Estado</b>	<b>Fecha y hora</b>	
<b>Firmado Por</b>	Francisco Javier De La Mata De La Mata - Vicerrector de Investigación Y Transferencia	Firmado	26/06/2019 09:09:42	
<b>Observaciones</b>		<b>Página</b>	8/14	
<b>Url De Verificación</b>	<a href="https://vfirma.uah.es/vfirma/code/Mf0pgEFDYmNGUmQbJApcyA==">https://vfirma.uah.es/vfirma/code/Mf0pgEFDYmNGUmQbJApcyA==</a>			