

María Mercedes Cemeli Cano

Estudio NACPAP: Neumonía
Adquirida Comunitaria no
complicada en Pediatría de
Atención Primaria. Características
epidemiológicas, clínicas y
etiológicas diferenciales.

Director/es

Samper Villagrasa, María Pilar
García Vera, César Joaquín

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

ESTUDIO NACPAP: NEUMONÍA ADQUIRIDA
COMUNITARIA NO COMPLICADA EN PEDIATRÍA
DE ATENCIÓN PRIMARIA. CARACTERÍSTICAS
EPIDEMIOLOGICAS, CLÍNICAS Y ETIOLÓGICAS
DIFERENCIALES.

Autor

María Mercedes Cemeli Cano

Director/es

Samper Villagrasa, María Pilar
García Vera, César Joaquín

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2020

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

TESIS DOCTORAL

Doctorado en Medicina

ESTUDIO NACPAP: NEUMONÍA ADQUIRIDA COMUNITARIA NO COMPLICADA EN PEDIATRÍA DE ATENCIÓN PRIMARIA. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y ETIOLÓGICAS DIFERENCIALES

Defendida por

María Mercedes CEMELI CANO

Directores:

César Joaquín GARCÍA VERA

María Pilar SAMPER VILLAGRASA

Programa de Doctorado en Medicina

Facultad de Medicina

Universidad de Zaragoza

Junio, 2020



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

Agradecimientos

Me gustaría agradecer en estas líneas la ayuda que muchas personas y compañeros me han prestado durante el proceso de investigación y redacción de este trabajo. En primer lugar, quisiera agradecer a mis directores de tesis; María Pilar Samper y César García Vera, por sus múltiples y acertados consejos a lo largo de estos 4 años de investigación. Realmente, fue César y mi sabio marido quienes me convencieron de llevar a cabo la tesis doctoral, hecho que les agradezco enormemente en estos momentos.

Sin duda agradecer la colaboración de todos los pediatras de atención primaria que formaron parte de la recogida de pacientes durante 2 años y que, sin su esfuerzo, no hubiera sido capaz de completar este estudio: Esperanza Sáez de Adana, Juan José Lasarte, Isabel Moneo, Isabel Lostal, Pilar Olivan, Mónica López, Eva Navarro y César García Vera.

A mis padres, María Pilar y Juan Antonio, por ser mi pilar fundamental y haberme apoyado incondicionalmente desde que inicie en este largo trayecto de aprendizaje que supone la medicina. A mi amiga de la carrera Verónica y a mis amigas de la residencia de pediatría Berta y Cristina, por su paciencia y cariño en estos años a pesar de la distancia.

Y como no a mi marido Antonio, por su apoyo, sus consejos, su amor, y paciencia que cada día me ayuda a alcanzar mis metas.

Todos en conjunto me hicieron ver, que sin importar cuanto tiempo se necesite, toda meta se puede alcanzar con deseo y esfuerzo.

Esta tesis doctoral ha sido posible gracias a la financiación a través de la Beca *José María Mengual Mur* de Investigación Pediátrica, 2018.

Nada en la vida es para ser temido, es sólo para ser comprendido. Ahora es el momento de entender más, de modo que podamos temer menos.

– Marie Curie

Certificado de los directores de aceptación para la defensa

D. César Joaquín García Vera, Doctor y Profesor Asociado Médico al Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza y Doña María Pilar Samper Villagrasa, Doctora y Profesora de Pediatría en el Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.

Certifican:

- Que la Tesis Doctoral titulada **Estudio NACPAP: Neumonía Adquirida Comunitaria no complicada en Pediatría de Atención Primaria. Características epidemiológicas, clínicas y etiológicas diferenciales**, recogida en la presente memoria y de la que es autora Doña María Mercedes Cemeli Cano, licenciada en Medicina y Cirugía, ha sido realizada bajo nuestra dirección en el Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física.
- Que la presente memoria se corresponde con el Proyecto de Tesis Doctoral presentado y aprobado previamente por el correspondiente órgano responsable y cumple las condiciones exigidas para que la autora pueda optar al grado de Doctor.

Y para que así conste, firmamos el presente certificado.

En Zaragoza, junio de 2020.

Dr. César Joaquín García Vera

Dra. María Pilar Samper Villagrasa

Abreviaturas

ACP: auscultación cardiopulmonar
AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ANF: aspirado nasofaríngeo
AP: atención primaria
CEICA: Comité de Ética de Investigación de la Comunidad de Aragón
cfu/mL: unidades formadoras de colonias por mililitro
CMI: concentración mínima inhibitoria
CMV: citomegalovirus
CP-: coeficiente de probabilidad negativo
CP+: coeficiente de probabilidad positivo
DE: desviación estándar
DM: diferencia de medias
EG: edad gestacional
EIA: enzimoimmunoanálisis
ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
EV: enterovirus
FAA: faringoamigdalitis aguda
FB: fibrobroncoscopia
FDA: Agencia de Medicamentos y Alimentación
FR: frecuencia respiratoria
HRB: hiperreactividad bronquial
HRCT: tomografía axial computarizada de alta resolución
IC: intervalo de confianza
IDSA: Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas
IF: inmunofluorescencia
Ig: inmunoglobulina
IL: interleuquina
IRVA: infección respiratoria de vías altas
IV: intravenoso
LBA: lavado broncoalveolar
LM: lactancia materna
MERS: síndrome respiratorio de oriente medio
MPV: metapneumovirus
NAC: neumonía adquirida en la comunidad
°C: grados centígrados
OMA: otitis media aguda
OMS: organización mundial de la salud

OR: odds ratio
p: nivel de significación estadística
PCR: proteína C reactiva
PCT: procalcitonina
PFN: proporción de falsos negativos
PFP: proporción de falsos positivos
PIV: parainfluenza virus
PMN: polimorfonucleares
PPD: prueba cutánea de derivado proteico purificado
RIQ: rango intercuartílico
RP: razón de prevalencias
rpm: respiraciones por minuto
RPP: razón de probabilidad positiva
RxT: radiografía de tórax
s: segundos
SARS: síndrome respiratorio agudo grave
Sat O₂: saturación de oxígeno
SEG: semanas de edad gestacional
SSF: suero salino fisiológico
TC: tomografía axial computarizada
TNF-alfa: factor de necrosis tumoral alfa
TRI: tracto respiratorio inferior
TRS: tracto respiratorio superior
UCI: unidad de cuidados intensivos
VCN: vacuna conjugada neumocócica
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
VPN: valor predictivo negativo
VPP: valor predictivo positivo
VRS: virus respiratorio sincitial
VSG: velocidad de sedimentación globular
 χ^2 : prueba de chi cuadrado

Índice general

Índice de figuras	XI
Índice de tablas	XIII
1. Introducción	1
1.1. Definición de la neumonía adquirida en la comunidad	1
1.2. Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad	1
1.3. Patogenia de la neumonía adquirida en la comunidad	3
1.4. Etiología de la neumonía adquirida en la comunidad	4
1.4.1. Virus	5
1.4.2. Bacterias	8
1.5. Presentación clínica de la neumonía adquirida en la comunidad	9
1.5.1. Neumonía por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	14
1.5.2. Neumonía por <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	17
1.5.3. Neumonía por virus	20
1.5.4. Neumonía mixta	22
1.6. Diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad	23
1.6.1. Métodos de imagen	23
1.6.2. Pruebas de laboratorio	25
1.6.3. Técnicas microbiológicas	26
1.7. Tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad	28
1.7.1. Tratamiento sintomático	28
1.7.2. Tratamiento antibiótico	28
2. Justificación	33
3. Objetivos	35
4. Material y métodos	37
4.1. Diseño del estudio	37
4.2. Periodo del estudio	38
4.3. Sujetos del estudio	38
4.3.1. Criterios de inclusión	38
4.3.2. Criterios de exclusión	39
4.3.3. Aspectos éticos	39
4.4. Protocolo del estudio	39
4.4.1. Base de datos	39

4.4.2.	Protocolo de seguimiento	41
4.4.3.	Protocolo diagnóstico	42
4.4.4.	Diagrama de flujo del estudio	43
4.4.5.	Metodología de recogida de muestras nasofaríngeas para la investigación de virus respiratorios	43
4.5.	Proceso y análisis estadístico	45
4.5.1.	Proceso de datos	45
4.5.2.	Estudio descriptivo	45
4.5.3.	Estudio analítico	45
4.5.4.	Estudio de concordancia	46
5.	Resultados	47
5.1.	Descripción de la cohorte estudiada	47
5.2.	Distribución por edad y sexo	47
5.3.	Descripción de las variables epidemiológicas	47
5.4.	Distribución anual y estacional de los episodios de neumonía en el periodo del estudio	48
5.5.	Antecedentes patológicos en la población estudiada	48
5.5.1.	Antecedentes pre y perinatales	49
5.5.2.	Antecedentes personales que pueden influir en el episodio de neumonía	50
5.6.	Descripción clínico-evolutiva de las neumonías en la muestra estudiada	51
5.6.1.	Características clínicas	51
5.6.2.	Patrón radiológico	52
5.6.3.	Patrón analítico	52
5.6.4.	Tratamiento antibiótico	54
5.6.5.	Evolución clínica	54
5.7.	Diagnóstico etiológico	56
5.7.1.	Incidencia de los diferentes tipos de neumonía	56
5.7.2.	Incidencia de los diferentes tipos de neumonía por edad	57
5.7.3.	Incidencia de los diferentes tipos de neumonía por características clínicas	58
5.7.4.	Incidencia de los diferentes tipos de neumonía por características radiológicas	63
5.7.5.	Incidencia de los diferentes tipos de neumonía por características analíticas	64
5.7.6.	Incidencia de los diferentes tipos de neumonía por tipo de tratamiento	65
5.8.	Incidencia de los diferentes tipos de neumonía por características evolutivas	66
5.9.	Estudio de concordancia entre el diagnóstico clínico-radiológico con respecto al diagnóstico serológico utilizado como <i>gold standard</i> del diagnóstico de neumonía atípica	67
5.10.	Estudio de concordancia entre el diagnóstico clínico-radiológico con respecto al diagnóstico del aspirado nasofaríngeo utilizado como <i>gold standard</i> del diagnóstico de neumonía vírica	68
5.11.	Estudio de concordancia entre el diagnóstico inicial de sospecha del tipo de neumonía y el diagnóstico final basado en las pruebas diagnósticas	68
5.12.	Estudio comparativo de las variables cuantitativas y cualitativas por tipos de neumonía	69
5.12.1.	Estudio comparativo neumonía atípica vs. neumonía no atípica	69
5.12.2.	Estudio comparativo neumonía vírica vs. neumonía no vírica	77
5.12.3.	Estudio comparativo neumonía bacteriana de sospecha neumocócica vs. neumonía atípica vs. neumonía vírica	85
5.12.4.	Análisis multivariante entre los tres tipos principales de neumonía	94
5.12.5.	Análisis univariante entre las neumonías con manejo en atención primaria y las neumonías con ingreso hospitalario	96

5.12.6. Análisis multivariante entre las neumonías con manejo en atención primaria y las neumonías con ingreso hospitalario	101
6. Discusión	105
7. Limitaciones y fortalezas	115
8. Conclusiones	117
A. Documento de información para el paciente	119
B. Documento de información para el paciente menor de edad de 12 a 14 años	123
C. Documento de consentimiento informado	125
D. Documento de consentimiento informado del paciente menor de edad de 12 a 14 años	127
E. Formulario <i>on-line</i> de recogida de datos.	129
E.1. Primera fase	129
E.2. Segunda fase	135
F. Publicación derivada del trabajo de la tesis	137
Bibliografía	149

Índice de figuras

4.1. Diagrama de flujo del estudio.	43
4.2. Medio de transporte para virus.	44
4.3. Aspirador de secreciones mucosas (REF 534.10.16.20.101 VYGON).	45
5.1. Distribución por edades en años (n=92).	47
5.2. Distribución estacional del conjunto de los episodios (n=92).	49
5.3. Distribución de los síntomas asociados con mayor frecuencia al diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad (n=92).	51
5.4. Distribución de los patrones radiológicos predominantes en los distintos tipos de neumonía (n=91).	52
5.5. Distribución de los diferentes rangos de las cifras de leucocitos (células /mm ³) (n=88).	53
5.6. Distribución de los diferentes rangos de las cifras de neutrófilos (células /mm ³) (n=88).	53
5.7. Distribución de los diferentes rangos de las cifras de proteína C reactiva (mg/dL) (n=84).	53
5.8. Distribución de los diferentes grupos de antibióticos utilizados al diagnóstico inicial de neumonía adquirida en la comunidad (n=92).	54
5.9. Distribución de los motivos de ingreso en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (n=20). ATB: antibiótico.	56
5.10. Serología de <i>M. pneumoniae</i> en los diferentes grupos de edad (n=81).	56
5.11. Distribución de los diferentes tipos de neumonía en función de la edad (n=92).	58
5.12. Distribución de los diferentes tipos de neumonía en función del rango de temperatura al diagnóstico (n=92).	59
5.13. Distribución de las características de la tos en cada tipo de neumonía (n=92).	60
5.14. Distribución de la presencia de taquipnea (si/no) en relación al tipo de neumonía (n=80).	60
5.15. Distribución de los tipos de dificultad respiratoria en cada tipo de neumonía (n=92).	61
5.16. Distribución de los rangos de saturación de oxígeno en cada tipo de neumonía (n=84).	61
5.17. Distribución de otros síntomas encontrados al diagnóstico de los diferentes tipos de neumonía (n=92).	62
5.18. Distribución de los tipos de patrón radiológico en función del tipo de neumonía (n=91).	63
5.19. Distribución de los tipos de neumonía en función del patrón radiológico (n=91).	63
5.20. Distribución de los diferentes patrones radiológicos en cada rango de edad (n=91).	64
5.21. Distribución de los rangos de valores de leucocitos en función del tipo de neumonía (n=88).	65
5.22. Distribución de los rangos de valores absolutos de neutrófilos en función del tipo de neumonía (n=88).	65
5.23. Distribución de los rangos de valores de PCR (mg/dL) en función del tipo de neumonía (n=84).	66
5.24. Distribución de las neumonías atípicas y no atípicas en cada mes del año (n=92).	71

5.25. Distribución de los antecedentes de neumonía y bronquitis en neumonías atípicas y no atípicas (n=92).	72
5.26. Distribución de los patrones radiológicos y derrame pleural en neumonías atípicas y no atípicas (n=91).	73
5.27. Distribución de los principales antibióticos utilizados en neumonías atípicas y no atípicas (n=92).	76
5.28. Distribución de los casos de neumonía vírica y no vírica en los diferentes meses (n=92).	79
5.29. Distribución de los antecedentes personales de bronquitis y neumonías previas en neumonías víricas y no víricas (n=92).	80
5.30. Distribución del patrón radiológico y la presencia de derrame pleural en las neumonías víricas y no víricas (n=91).	82
5.31. Distribución del tratamiento antibiótico utilizado en neumonías víricas y no víricas (n=92).	84
5.32. Edad media en meses e IC 95 % de los tres tipos principales de neumonía (n=92).	87
5.33. Distribución de cada tipo de neumonía por los meses del año (n=92).	87
5.34. Valores medios de PCR (mg/dL) e IC 95 % de los tres tipos principales de neumonía (n=72).	91
5.35. Distribución de las neumonías de atención primaria y hospitalarias en los distintos meses (n=328).	99

Índice de tablas

1.1. Agentes etiológicos más frecuentes en función de la edad (según prevalencia). ¹ significa tipo b en no vacunados. No tipable más frecuente en niños con factores de riesgo.	5
1.2. Distribución de los signos y síntomas en el diagnóstico de neumonía. Traducida y adaptada de Shah <i>et al.</i> [16]. ¹ Dificultad en la respiración considerada en el estudio como: historia de dificultad respiratoria, referencia paterna de dificultad respiratoria, preocupación de dificultad respiratoria o historia de disnea. ² Hace referencia a crepitantes.	11
1.3. Criterios de taquipnea según edad (OMS) [2, 7]. Frecuencia respiratoria: medida durante 60 segundos y mientras el niño está despierto y sin llorar.	13
1.4. Evaluación de la gravedad en la neumonía adquirida en la comunidad en atención primaria. Traducida y adaptada de Haq <i>et al.</i> [11]. ¹ si es posible monitorizar la saturación de oxígeno. ² Taquipnea y taquicardia es definida en función de la edad y valores de referencia. rpm: respiraciones por minuto. s: segundos.	14
1.5. Escala clínico radiológica de predicción diagnóstica de neumonía bacteriana según Moreno <i>et al.</i> [71]. ¹ Puntaje ≥ 4 : Neumonía <i>presumiblemente bacteriana</i> . Puntaje <4 : Neumonía <i>presumiblemente viral</i>	15
5.1. Distribución de la escolarización en los distintos tipos de neumonía (n=92).	48
5.2. Nivel de estudios y ocupación actual de los padres y madres al diagnóstico de neumonía del paciente (n=92).	49
5.3. Antecedentes patológicos respiratorios en la población estudiada (n=92).	50
5.4. Patologías respiratorias previas en relación con los tipos de neumonía (n=92). IRVA: infección respiratoria de vías altas, FAA: faringoamigdalitis aguda, OMA: otitis media aguda.	50
5.5. Distribución de los tipos de antibióticos utilizados. IV: intravenoso.	54
5.6. Resumen de los controles clínicos realizados y pruebas solicitadas a los pacientes. FR: frecuencia respiratoria, Sat O ₂ : saturación de oxígeno, ACP: auscultación cardiopulmonar, ANF: aspirado nasofaríngeo, PPD: prueba de la tuberculina, RxT: radiografía de tórax.	55
5.7. Número de casos de serología Ig M positiva para <i>M. pneumoniae</i> por rangos de edad.	57
5.8. Distribución de los diferentes virus encontrados en los aspirados nasofaríngeos según el rango de edad (n=86). VRS: virus respiratorio sincitial, MPV: metapneumovirus, PIV: parainfluenza.	57
5.9. Distribución de los tipos de neumonía en cada grupo etario (n=92).	58
5.10. Distribución de los rangos de temperatura máxima en relación a los diferentes tipos de neumonía (n=92).	58
5.11. Distribución de las características de la tos en función del tipo de neumonía (n=92).	59
5.12. Distribución de la presencia de taquipnea en los diferentes tipos de neumonía (n=80).	60

5.13. Distribución de los tipos de dificultad respiratoria en cada tipo de neumonía (n=92).	60
5.14. Distribución de los valores de saturación de oxígeno en cada tipo de neumonía (n=84). . .	61
5.15. Distribución de otros síntomas encontrados al diagnóstico de los diferentes tipos de neumonía (n=92).	62
5.16. Distribución de los tipos de patrón radiológico en función del tipo de neumonía (n=91). .	63
5.17. Distribución del patrón radiológico en función del rango de edad (n=91).	64
5.18. Número de casos del resultado de la serología para <i>M. pneumoniae</i> y el diagnóstico de sospecha de neumonía.	67
5.19. Número de casos del resultado del aspirado nasofaríngeo y el diagnóstico de sospecha de neumonía.	68
5.20. Distribución de los diferentes tipos de neumonía en el diagnóstico inicial y el final (n=92). .	69
5.21. Número de casos del diagnóstico inicial de sospecha de cada tipo de neumonía y del diagnóstico final.	69
5.22. Distribución por sexo de las neumonías atípicas y no atípicas.	69
5.23. Distribución por edad de las neumonías atípicas y no atípicas, proponiendo punto de corte los 5 años.	70
5.24. Distribución por edad de las neumonías atípicas y no atípicas, proponiendo punto de corte los 2 años.	70
5.25. Distribución por edad de las neumonías atípicas y no atípicas, proponiendo punto de corte los 2 y 5 años.	70
5.26. Distribución de la edad en meses de las neumonías atípicas y las no atípicas.	70
5.27. Distribución de la edad decimal (años) de las neumonías atípicas y las no atípicas.	71
5.28. Distribución de los antecedentes respiratorios en neumonías atípicas y no atípicas.	71
5.29. Distribución de las características clínicas en neumonías atípicas y no atípicas.	73
5.30. Distribución de los patrones radiológicos en neumonías atípicas y no atípicas.	73
5.31. Distribución de la afectación radiológica en neumonías atípicas y no atípicas.	74
5.32. Distribución de los valores analíticos en neumonías atípicas y no atípicas. PCR: proteína C reactiva. Las variables cuantitativas con distribución normal (leucocitos) se expresan como media $\pm$ desviación estándar y las variables sin distribución normal (neutrófilos y PCR) como mediana y rango intercuartílico. ¹ calculado mediante el test U Mann-Whitney, significativa $p < 0,05$	74
5.33. Distribución de los pacientes que precisaron ingreso con neumonía atípica y no atípica (n=92).	75
5.34. Distribución de los principales motivos de ingreso en neumonías atípicas y no atípicas. ¹ dos pacientes presentaron dos motivos de ingreso a la vez.	75
5.35. Distribución de los principales antibióticos utilizados en neumonías atípicas y no atípicas. ¹ combinado: amoxicilina + azitromicina. IV: intravenoso.	76
5.36. Distribución de la duración de la fiebre en las neumonías atípicas y no atípica.	76
5.37. Distribución de la duración de la tos en las neumonías atípicas y no atípicas.	77
5.38. Distribución de la duración en la normalización de la auscultación cardiopulmonar en las neumonías atípicas y no atípicas.	77
5.39. Distribución por sexo de las neumonías víricas y no víricas.	77
5.40. Distribución por edad de las neumonías víricas y no víricas, proponiendo punto de corte los 5 años.	78
5.41. Distribución por edad de las neumonías víricas y no víricas, proponiendo punto de corte los 2 años.	78

5.42. Distribución por edad de las neumonías víricas y no víricas, proponiendo punto de corte los 2 y 5 años.	78
5.43. Distribución de la edad en meses en neumonías víricas y no víricas.	78
5.44. Distribución de la edad decimal (años) en neumonías víricas y no víricas.	79
5.45. Distribución de los antecedentes respiratorios de las neumonías víricas y no víricas.	79
5.46. Distribución de las diferentes características clínicas en neumonías víricas y no víricas.	81
5.47. Distribución de los patrones radiológicos en neumonías víricas y no víricas.	81
5.48. Distribución de la afectación radiológica en neumonías víricas y no víricas.	81
5.49. Distribución de los valores analíticos en neumonías víricas y no víricas. PCR: proteína C reactiva. Las variables cuantitativas con distribución normal (leucocitos) se expresan como media $\pm$ desviación estándar y las variables sin distribución normal (neutrófilos y PCR) como mediana y rango intercuartílico. ¹ calculado mediante el test U Mann-Whitney, significativa $p < 0,05$	83
5.50. Distribución de los pacientes que precisaron ingreso con neumonía vírica y no vírica.	83
5.51. Distribución de los principales motivos de ingreso en neumonías víricas y no víricas. ¹ el mismo paciente puede presentar varios motivos de ingreso a la vez.	83
5.52. Distribución de los principales antibióticos utilizados en neumonías víricas y no víricas. ¹ combinado: amoxicilina + azitromicina. IV: intravenoso.	84
5.53. Distribución de la duración de la fiebre en las neumonías víricas y no víricas.	84
5.54. Distribución de la duración de la tos en las neumonías víricas y no víricas.	84
5.55. Distribución de la duración en la normalización de la auscultación cardiopulmonar en las neumonías víricas y no víricas.	85
5.56. Distribución por sexo de los diferentes tipos de neumonía.	85
5.57. Distribución por edad de los distintos tipos de neumonía, proponiendo punto de corte los 5 años.	86
5.58. Distribución por edad de los distintos tipos de neumonía, proponiendo punto de corte los 2 años.	86
5.59. Distribución de la edad en meses de los diferentes tipos de neumonía.	86
5.60. Distribución de la edad decimal (años) de los diferentes tipos de neumonía.	86
5.61. Distribución de las diferentes características clínicas en los distintos tipos de neumonía.	89
5.62. Distribución de los patrones radiológicos y presencia de derrame pleural en los distintos tipos de neumonía.	89
5.63. Distribución de la afectación radiológica en los distintos tipos de neumonía.	90
5.64. Distribución de los valores analíticos en los distintos tipos de neumonía. PCR: proteína C reactiva. Las variables cuantitativas con distribución normal (leucocitos) se expresan como media $\pm$ desviación estándar y las variables sin distribución normal (neutrófilos y PCR) como mediana y rango intercuartílico.	91
5.65. Distribución de los pacientes que precisaron ingreso en los distintos tipos de neumonía.	92
5.66. Distribución de los principales motivos de ingreso en los distintos tipos de neumonía. ¹ algunos motivos de ingreso podrían ser compartido por el mismo paciente.	92
5.67. Distribución de los principales antibióticos utilizados en los distintos tipos de neumonía. ¹ combinado: amoxicilina + azitromicina. IV: intravenoso.	92
5.68. Distribución del tipo de antibiótico utilizado en el momento del diagnóstico en atención primaria o en urgencias hospitalarias. ¹ combinado: amoxicilina + azitromicina. IV: intravenoso.	93
5.69. Distribución de la duración de la fiebre en los distintos tipos de neumonía.	93
5.70. Distribución de la duración de la tos en los distintos tipos de neumonía.	94

5.71. Distribución de la duración en la normalización de la auscultación cardiopulmonar en los distintos tipos de neumonía.	94
5.72. Resumen de los principales resultados al aplicar los análisis univariante y multivariante al comparar neumonías de sospecha neumocócica con neumonías atípicas. Sat O ₂ : saturación de oxígeno; DE: desviación estándar; DM: diferencia de medias; OR: odds ratio; RP: razón de prevalencias; IC: intervalo de confianza, PCR: proteína C reactiva. Las variables cuantitativas con distribución normal (leucocitos) se expresan como media $\pm$ desviación estándar y las variables sin distribución normal (neutrófilos y PCR) como mediana y rango intercuartílico.	95
5.73. Resumen de los principales resultados al aplicar los análisis univariante y multivariante al comparar neumonías de sospecha neumocócica con neumonías víricas. Sat O ₂ : saturación de oxígeno; DE: desviación estándar; DM: diferencia de medias; OR: odds ratio; RP: razón de prevalencias; IC: intervalo de confianza, PCR: proteína C reactiva. Las variables cuantitativas con distribución normal (leucocitos) se expresan como media $\pm$ desviación estándar y las variables sin distribución normal (neutrófilos y PCR) como mediana y rango intercuartílico.	96
5.74. Resumen de los principales resultados al aplicar los análisis univariante y multivariante al comparar neumonías atípicas con neumonías víricas. Sat O ₂ : saturación de oxígeno; DE: desviación estándar; DM: diferencia de medias; OR: odds ratio; RP: razón de prevalencias; IC: intervalo de confianza, PCR: proteína C reactiva. Las variables cuantitativas con distribución normal (leucocitos) se expresan como media $\pm$ desviación estándar y las variables sin distribución normal (neutrófilos y PCR) como mediana y rango intercuartílico.	97
5.75. Distribución por sexo de las neumonías atendidas en atención primaria y hospitalarias.	98
5.76. Distribución por edad de las neumonías atendidas en atención primaria y hospitalarias, proponiendo punto de corte los 5 años.	98
5.77. Distribución por edad de las neumonías atendidas en atención primaria y hospitalarias, proponiendo punto de corte los 2 años.	98
5.78. Distribución de la edad en meses de las neumonías atendidas en atención primaria y hospitalarias.	99
5.79. Distribución de la edad decimal (años) de las neumonías atendidas en atención primaria y hospitalarias	99
5.80. Distribución de los antecedentes respiratorios en neumonías de atención primaria y hospitalarias.	100
5.81. Distribución de las diferentes características clínicas en neumonías de atención primaria y hospitalarias.	100
5.82. Distribución de los patrones radiológicos en neumonías de atención primaria y hospitalarias.	101
5.83. Distribución de la afectación radiológica en neumonías de atención primaria y hospitalarias.	102
5.84. Distribución de los valores analíticos en neumonías de atención primaria y hospitalarias. PCR: proteína C reactiva. Las variables cuantitativas con distribución normal (leucocitos) se expresan como media $\pm$ desviación estándar y las variables sin distribución normal (neutrófilos y PCR) como mediana y rango intercuartílico. ¹ calculado mediante el test U Mann-Whitney, significativa p<0,05.	102

- 5.85. Resumen de los principales resultados al aplicar los análisis univariante y multivariante al comparar neumonías manejadas en atención primaria y neumonías que precisaron ingreso hospitalario. Sat O₂: saturación de oxígeno; DE: desviación estándar; °C: grados centígrados; DM: diferencia de medias; OR: odds ratio; RP: razón de prevalencias; IC: intervalo de confianza, PCR: proteína C reactiva. Las variables cuantitativas con distribución normal (leucocitos) se expresan como media $\pm$ desviación estándar y las variables sin distribución normal (neutrófilos y PCR) como mediana y rango intercuartílico. . . . 103

Capítulo 1

Introducción

1.1. Definición de la neumonía adquirida en la comunidad

Es una enfermedad del sistema respiratorio que consiste en la inflamación aguda de los espacios alveolares de los pulmones con/sin participación intersticial. La mayoría de las veces es de causa infecciosa por virus y bacterias y, más raramente, hongos en el caso de pacientes con alteraciones de la inmunidad. Se considera NAC cuando afecta a pacientes inmunocompetentes no hospitalizados en los 14 días previos o que aparece en el transcurso de las primeras 48 horas desde su hospitalización.

En esta definición se excluyen las neumonías nosocomiales, adquiridas en el medio hospitalario, que habitualmente implican a otro tipo de pacientes y se deben a otros agentes etiológicos. También se excluyen: las neumonías que afectan a neonatos y lactantes menores de 3 meses, así como a pacientes con patología de base o inmunosupresión [1, 2, 3]. Es importante destacar, que existe también diferencia a la hora de definir un caso de NAC, por ejemplo, en pacientes hospitalizados la radiografía de tórax es lo más utilizado para su diagnóstico [4, 5]. Sin embargo, en el ámbito ambulatorio, el diagnóstico se realiza fundamentalmente por hallazgos clínicos y exploratorios. En zonas del mundo con recursos limitados, se admite la posibilidad de diagnosticar la NAC únicamente por la presencia de hallazgos físicos, de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que consideran el diagnóstico presumible de neumonía en los lactantes y niños con fiebre, tos, rechazo de la alimentación y/o dificultad respiratoria [6, 7].

La definición de NAC es más problemática en lactantes por el solapamiento en las manifestaciones clínicas y radiológicas de la NAC y la bronquiolitis. Para reducir la variabilidad en la interpretación radiológica de la NAC, en estudios epidemiológicos se han establecido criterios estandarizados por un grupo de trabajo de la OMS [8]. De acuerdo con estas recomendaciones, los engrosamientos peribronquiales y las áreas múltiples de atelectasias/infiltrados parcheados de pequeño tamaño no deben ser considerados neumonías radiológicas, excepto si se acompañan de derrame pleural.

1.2. Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad

Actualmente, la NAC sigue siendo una enfermedad frecuente en la edad pediátrica, con una incidencia anual de 30-40 casos por 1.000 niños menores de 5 años, y de 7 por 1.000 en adolescentes de 12 a 15 años [1, 2], incidencia que está en descenso respecto a las tasas reportadas antes del año 2000. Publicaciones recientes en Europa y Norte América, indican una incidencia de 3 a 15 casos por cada 1.000 niños de 0 a 5 años y de 1,2 a 3 casos por cada 1.000 niños de 0 a 16 años [9, 10, 11]. Su incidencia en España, según distintos estudios, se estima entre 2 y 10 casos por 1.000 habitantes y año.

Esta incidencia se ha reducido tras la introducción de la vacuna neumocócica conjugada (VCN) en los países en los que la vacunación es universal y también en España, donde esta vacuna no ha

formado parte del calendario de vacunaciones sistemáticas de todas las comunidades autónomas hasta el año 2016 [12]. Aunque su mortalidad es baja en países desarrollados, asocia una elevada morbilidad, precisando hospitalización el 14-23 % de los niños afectados, según estudios españoles [12, 13]. Además, esta incidencia varía debido a los diferentes criterios diagnósticos en diferentes estudios que podrían infraestimarla.

Niños de 5 a 16 años apenas representan la mayoría de las cohortes de la literatura, siendo en este grupo de edad difícil de establecer su prevalencia real. Así mismo, es difícil determinar su incidencia exacta y real en la comunidad, ya que no es una enfermedad de declaración obligatoria y todavía no se disponen de métodos diagnósticos rápidos y específicos de la enfermedad.

En los países desarrollados, la NAC es la primera causa de mortalidad infecciosa y la sexta de mortalidad general, cifrándose en aproximadamente 5 millones de muertes anuales en todo el mundo. En 2015 fue la responsable del 15 % de todas las muertes de menores de 5 años en todo el mundo y 922.000 muertes en todas las edades [6, 7].

Finalmente, existen una serie de factores de riesgo a tener en cuenta cuando se sospecha una NAC [1, 2, 10, 14]:

- Prematuridad y bajo peso (≤ 2.500 gramos): debido a la inmadurez de sus sistemas inmunológicos y en ocasiones asociado a displasia broncopulmonar.
- Infecciones recientes del tracto respiratorio superior que por contigüidad pueden alcanzar el tracto respiratorio inferior.
- Exposición al humo del tabaco o a contaminantes ambientales: el tabaco compromete los mecanismos naturales de respuesta inmunológica, actividad mucociliar y función de los macrófagos.
- No recibir lactancia materna (LM) durante al menos los 4 primeros meses: numerosos estudios apuntan a que la LM sería un factor protector, en el segundo trimestre de vida, frente a infecciones respiratorias y digestivas.
- Malnutrición: considerada como factor predictivo de neumonías complicadas y con mayor mortalidad.
- Asistencia a guardería: contacto más precoz con numerosos microorganismos, especialmente virus, que secundariamente producen infección en padres y convivientes.
- Problemas sociales: un bajo nivel socioeconómico predispone a una mayor prevalencia de infecciones respiratorias de tracto inferior, lo cual se correlaciona también con el número de convivientes.
- Asma e hiperreactividad bronquial: fundamentalmente pacientes con asma mal controlado pueden llegar a duplicar el riesgo de infección respiratoria por neumococo.
- Otitis media aguda (OMA) con requerimiento de tubos de drenaje transtimpánicos: el neumococo es el microorganismo causante de las OMA bacterianas más frecuente en niños pequeños y el que presenta menos curaciones espontáneas, y también el primer agente etiológico de neumonía bacteriana adquirida en la comunidad y de las que requieren hospitalización.
- Enfermedades subyacentes: fundamentalmente cardiorrespiratorias, inmunitarias o neuromusculares que contribuyen a infecciones respiratorias más graves.

1.3. Patogenia de la neumonía adquirida en la comunidad

Para el desarrollo de neumonía, se precisa un fallo en los sistemas defensivos del huésped junto a una invasión del tracto respiratorio inferior (TRI) por organismos virulentos.

En condiciones normales, la neumonía va precedida de una infección del tracto respiratorio superior (TRS) que permite la invasión del TRI por parte de virus, bacterias u otros gérmenes que desencadenan una respuesta inmunológica y producen inflamación [15, 16].

De este modo, los espacios aéreos del TRI se llenan de células inflamatorias, secreciones y detritus celulares. Este proceso inflamatorio, disminuye la compliance pulmonar, aumenta las resistencias y produce una obstrucción de las vías aéreas pequeñas. Como consecuencia, se produce un colapso de los espacios distales, atrapamiento aéreo y una alteración en la relación ventilación-perfusión [16]. En casos graves, la infección puede ir asociada con necrosis del epitelio bronquial y/o parénquima pulmonar [17, 18].

La transmisión por gotitas de Flugge es la más frecuente en las infecciones del TRI, aunque la transmisión por fómites contaminados también juega un papel importante en la edad pediátrica, fundamentalmente para el virus respiratorio sincitial (VRS).

La mayoría de las NAC de origen bacteriano son el resultado de una inicial colonización nasofaríngea seguida de una aspiración o inhalación del microorganismo. La enfermedad invasiva ocurre más frecuentemente sobre la adquisición de un nuevo serotipo frente al que, el paciente no ha estado previamente en contacto. De forma excepcional, una bacteriemia puede preceder a una NAC.

Así como los gérmenes atípicos, atacan las membranas del epitelio respiratorio donde se replican; los virus causan neumonía, proliferando en el TRS y se expanden por contigüidad hasta el TRI y regiones más distales.

El sistema de defensa habitual del huésped es complejo, incluyendo barreras mecánicas, anatómicas, inmunidad humoral y células mediadoras de la inmunidad [19, 20].

- **Barreras anatómicas y mecánicas:** constituyen un nivel de defensa muy importante en la vía aérea superior. Partículas mayores de 10 micras son filtradas de forma eficaz en las fosas nasales a través de los folículos pilosos o al entrar en contacto con la superficie de la mucosa respiratoria. La mucosa nasal contiene un epitelio ciliado y células mucosas. En concreto, el epitelio ciliado de nasofaringe es capaz de expulsar el microorganismo o atraparlo a través de los golpes sincronizados de dichos cilios. En la orofaringe, se engloban los siguientes factores de defensa: los fluidos salivares, el desprendimiento de células epiteliales, la producción local de complemento e inmunoglobulina de tipo Ig A y la interferencia del microorganismo con la flora habitual (más rica y variada en los niños que en los adultos y, en general, más cuanto menor sea la edad del niño).

Gracias al reflejo de la epiglotis, se evita la aspiración de secreciones infectadas, así como con el reflejo de la tos y ayuda a expulsar material que podría haber sido aspirado.

Las partículas de 5 a 10 micras son atrapadas al impactar en la mucosa bronquial, donde una vez atrapadas, el sistema mucociliar las arrastra hasta ser expulsadas a través de la orofaringe.

- **Inmunidad humoral:** la inmunoglobulina secretora tipo A, es la más importante de las vías aéreas superiores, constituyendo un 10 % del total de las proteínas de secreciones nasales. A pesar de no ser un buen agente opsonizante, posee características antibacterianas y antivirales. En cambio, las inmunoglobulinas tipo G y M entran a las vías respiratorias y alveolos difundiendo desde el torrente sanguíneo y actúan opsonizando a los microorganismos, activando el complemento y neutralizando toxinas. Además, inmunoglobulinas, surfactante, fibronectina y complemento actúan de forma sinérgica a favor de la eliminación de los microorganismos (0,5 a 1 micras) que llegan a

los alveolos y a las vías aéreas distales. Podrían ser de ayuda por su actividad antimicrobiana, los ácidos grasos libres, la lisozima y las proteínas transportadoras de hierro.

- **Células fagocíticas:** existen dos poblaciones de células fagocíticas en el pulmón: las polimorfonucleares (PMN) procedentes del torrente sanguíneo, y los macrófagos. Hay diferentes tipos de poblaciones de macrófagos que varían en función de la localización y la función: los macrófagos alveolares, localizados en las secreciones alveolares, son la primera barrera ante partículas inertes o patógenas que llegan al pulmón. En situaciones límite, son capaces de convertirse en mediadores de la inflamación y producir citoquinas que reclutarán a los neutrófilos. Por otro lado, intervienen los macrófagos intersticiales, situados en el tejido conectivo del pulmón, actuando tanto de células fagocíticas como de células presentadoras de antígenos. Finalmente, están los macrófagos intravasculares en las células del endotelio capilar que se encargan de fagocitar y eliminar material desconocido que llega al pulmón por vía sanguínea.
- **Células mediadoras de la inmunidad:** estas células son especialmente importantes para combatir ciertos patógenos, incluidos virus y microorganismos intracelulares que pueden sobrevivir dentro de los macrófagos pulmonares. A pesar de que los linfocitos constituyen únicamente el 5-10 % del total de las células del parénquima pulmonar, juegan un papel crítico en tres situaciones como son la producción de anticuerpos, la actividad citotóxica y la producción de citoquinas.

1.4. Etiología de la neumonía adquirida en la comunidad

Se han descrito un gran número de microorganismos implicados como agentes etiológicos de neumonía en niños. En la tabla 1.1 se muestran los patógenos más frecuentes en niños y adolescentes.

La frecuencia de determinados agentes, varía en función de la edad del niño, epidemiología y estado de vacunación, convirtiéndose en un reto diagnóstico. Existen numerosos estudios a nivel hospitalario, con una gran variabilidad de población y de técnicas utilizadas lo que dificulta su comparación [21, 22, 23, 24, 25]. En los centros que disponen de una amplia batería de pruebas, se logra conocer el agente etiológico hasta en el 85 % de los casos [26, 27, 28, 29, 30]. Sin medios diagnósticos disponibles, el parámetro que mejor predice la etiología es la edad [1, 2].

A pesar de estas dificultades, existen revisiones sistemáticas que han llegado a puntos clave y conclusiones lo suficientemente consistentes en cuanto a la etiología de la NAC pediátrica [26, 27, 31]:

- *Streptococcus pn* es la causa bacteriana más frecuente en niños de cualquier edad [32, 33].
- Los virus (no en coinfección) suponen el 14-35 % de los casos, ascendiendo al 50 % en niños menores de 5 años.
- En niños mayores de 5 años, *M. pneumoniae* y *Chl. pneumoniae* son agentes muy frecuentemente productores de neumonía [21, 34, 35].
- En áreas donde es importante la NAC por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), se observa un mayor número de neumonías complicadas con empiema y necrosis, especialmente severas cuando SARM se asocia con los virus de influenza [37].

De esta forma, dado que el parámetro que mejor predice el agente etiológico sería la edad del paciente, se desglosan a continuación en diferentes grupos de edad, los microorganismos más frecuentemente implicados y sus principales características:

Neonatal	3 semanas - 3 meses	4 meses - 4 años	5 - 14 años
<i>Streptococcus agalactiae</i> Enterobacterias <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus spp</i> Citomegalovirus <i>Listeria monocytogenes</i>	Virus respiratorios <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Gérmenes de la etapa neonatal <i>Bordetella pertussis</i>	Virus respiratorios <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ¹	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> Virus respiratorios <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ¹

Tabla 1.1: Agentes etiológicos más frecuentes en función de la edad (según prevalencia). ¹ significa tipo b en no vacunados. No tipable más frecuente en niños con factores de riesgo.

1. Neonatos: este tipo de pacientes forman un grupo separado (se han excluido en este trabajo), dada la especial implicación de gérmenes como *Listeria*, Enterobacterias, *Streptococcus Agalactiae*, *Chl. pneumoniae* y virus, así como las características propias de estos pacientes.
2. Lactantes de 28 días a 3 meses: principalmente virus, aunque destacar que en este grupo nos encontramos con una entidad denominada como Neumonía afebril del lactante caracterizada por rinorrea, conjuntivitis, taquipnea y accesos de tos.
3. Lactantes de 3 meses a un año: los virus juegan un papel importante, clásicamente, su agente etiológico era *Chl. trachomatis*, pero existen otros como Citomegalovirus (CMV), *M. hominis* y *Ureaplasma urealyticum*. En algunos casos con infección severa por *Bordetella pertussis*, podrían desarrollar una neumonía como complicación.
4. Niños de 1 a 5 años: los virus son los agentes etiológicos más frecuentes en menores de 5 años [21, 26, 31], sin embargo, las bacterias tienen especial interés debido a su asociación con el aumento de morbilidad y mortalidad [37].
5. Niños mayores de 5 años: neumococo y *M. pneumoniae* son los dos gérmenes más frecuentes, estando emergiendo otras bacterias atípicas como *Chl. pneumoniae*.

1.4.1. Virus

En general, causan el 30-67 % de los casos de la NAC en la infancia, especialmente en niños menores de un año, aunque parece que, en casi un tercio de los casos, son infecciones mixtas virus-bacterias [30]. La prevalencia de la neumonía viral disminuye con la edad, siendo el VRS el agente más frecuente (20-30 % de los casos de NAC) [38]. Otros virus habituales son: virus de influenza A y B, parainfluenza serotipos 1, 2 y 3, adenovirus y rinovirus [1, 2, 38]. En la última década, se han relacionado nuevos virus con la NAC: bocavirus (14,2 %) metapneumovirus (11,5 %) y coronavirus.

- VRS: es el agente viral más importante en menores de 5 años [21, 32, 39]. En menores de 2 años puede representar al 50 % de las neumonías, como una extensión de su bronquiolitis. Perteneciente a la familia *Paramyxoviridae*, virus RNA que aparece en epidemias de 4-5 meses, de noviembre a mayo. Una de sus principales características es su largo periodo de incubación, que puede llegar a ser de hasta un mes, produciendo múltiples reinfecciones en el entorno (cada reinfección es cada vez más corta y más leve). Presenta picos de incidencia en enero y febrero, pero con amplia variación geográfica y temporal moduladas por cambios climáticos e inmunidad preexistente.

Los genotipos predominantes circulares cambian anualmente, variando la gravedad e incidencia entre temporadas. Esto se debe también a que existen dos grandes grupos de VRS, A y B con

varios subgrupos dentro de ellos, por lo que existen posibilidades de reinfecciones cada año. El 70-80 % de las bronquiolitis, broncoalveolitis y neumonías son debidos a VRS. Aunque produce cierto grado de inmunidad, esta no es completa, por lo que son habituales las reinfecciones de las vías respiratorias altas y, ocasionalmente, de las bajas.

El VRS tiene una distribución universal y la única fuente de infección son los seres humanos. La infección primaria, que es prácticamente general, tiende a ocurrir en edades muy tempranas de la vida. Así, el 50 % de los niños sufre una infección por VRS en el primer año de vida y prácticamente todos la han padecido antes de los 3 años. La eliminación del virus suele durar de 3 a 8 días, pero en los lactantes pequeños puede ser muy profusa y prolongarse hasta 3 o 4 semanas.

Se producen reinfecciones a lo largo de toda la vida, e incluso ocurren pocos meses después de la primera; la tasa de reinfecciones en niños de edad preescolar es del orden del 40-70 %, y el riesgo anual de reinfección en escolares, adolescentes y adultos es de alrededor del 20 %.

La mayoría de lactantes previamente sanos siguen un curso relativamente leve y autolimitado en unas 2 semanas. Las infecciones bacterianas concomitantes son muy poco frecuentes (1 % de los casos). Sin embargo, la enfermedad puede ser grave en niños con factores de riesgo.

- Virus de influenza A y B: virus RNA, responsable de las epidemias predominantes de influenza A en meses invernales, con ciclos de influenza B cada 3-4 años. Los cambios antigénicos menores son responsables de las epidemias anuales, mientras que los cambios mayores de las pandemias.
- Parainfluenza virus (PIV): virus RNA que produce brotes epidémicos anuales o bianuales. Patógenos en humanos se han descrito el tipo 1,2,3 y 4, siendo el tipo 3 el predominante en primavera-verano y responsable de los brotes epidémicos nosocomiales con una alta tasa de ataque.
- Adenovirus (serotipos 1,2,3,4,5,7,14,21 y 35): se trata de virus DNA que presentan patrón estacional definido. Hay brotes esporádicos más frecuentes en los primeros 6 meses del año. Se han identificados casos de neumonía por este virus, siendo neumonías graves y complicadas en relación con los serotipos 3,7 y 21.
- Metapneumovirus (MPV): virus RNA identificado en 2001 como causa frecuente de infecciones del TRS en niños de menos de 5 años. Se ha estimado que podría ser la causa de entre un 2 y un 10 % de las infecciones del TRI pediátricas, según las series publicadas, por lo que es el cuarto agente más frecuente, después de VRS, parainfluenza y rinovirus, con una incidencia similar a la que presentan adenovirus y coronavirus.

Se presenta en forma de epidemias anuales, de inicio ligeramente posterior al VRS, durante la primavera o finales del invierno con circulación predominante de 2 genotipos con diferencias locales.

En el caso de MPV, la tasa de coinfecciones descritas con el resto de virus respiratorios es muy alta, entre el 30 % y el 70 %, generalmente en relación con infecciones más graves y más riesgo de hiperreactividad bronquial (HRB). Varios estudios han constatado una afectación clínica mayor en presencia de coinfección con VRS, precisando estancias hospitalarias y requerimientos de oxigenoterapia más largos. Del mismo modo que los niños afectados de una bronquiolitis por VRS presentan una mayor tendencia a sufrir crisis repetidas de obstrucción bronquial de tipo asmático en su evolución posterior, también se ha evidenciado con la infección por MPV, con una mayor incidencia de episodios repetidos de sibilancias a los 3 años y de asma a los 5 años de edad.

- Rinovirus: se trata de un virus RNA que la mayoría de las veces produce infecciones del TRS, aunque en alguna ocasión se ha detectado en casos con neumonía [38, 39, 40]. Se presenta durante

todo el año (excepto verano), siendo más frecuente en otoño y primavera (periodos de escolarización). Su coinfección con VRS podría tener también relación con la mayor probabilidad de HRB. Se ha detectado en la mucosa nasal un receptor de rinovirus ICAM 1. Es importante recordar que el ICAM 1 está sobreexpresado en algunos pacientes, motivo por el cual tienen mayor predisposición a las enfermedades por rinovirus. Esto implica a algún mecanismo como el transporte mucociliar alterado desde unos pocos días antes de que a consecuencia de la infección viral se declaren los síntomas de un resfriado, hasta 10 días o más después que este termina. Este enlentecimiento favorecería el estancamiento y la acción de las bacterias. Además, la infección viral provoca cambios en los receptores bacterianos del epitelio de la mucosa, lo que favorecería la adherencia de bacterias patógenas.

- **Coronavirus:** virus de la familia RNA que incluye entidades como el síndrome de enfermedad respiratoria grave (SARS), el síndrome respiratorio del medio este (MERS), infecciones del coronavirus de New Haven y otras infecciones respiratorias prevalentes en menores de 5 años [41]. Sin embargo, su impacto clínico todavía no está determinado. Merece destacarse la aparición reciente de un nuevo coronavirus (SARS-CoV2) que, aunque con menos impacto en niños que en adultos, causa neumonía cuya repercusión final en el momento de la redacción de este escrito está todavía por determinar.
- **Bocavirus:** virus ADN descrito por primera vez en septiembre de 2005, gracias a técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras de secreciones respiratorias en niños suecos. Presenta una mayor incidencia en los niños menores de 3 años, meses fríos, y su frecuencia de detección se situaría por debajo del VRS y probablemente de los rinovirus, siendo por lo menos, tan común como virus de influenza, MPV, PIV-3 y adenovirus. Su relación con HRB no está del todo clara, si bien, podría predisponer a episodios repetidos de sibilantes, como en el caso de VRS y de MPV.
- **Parechovirus tipo 1,2 y 3:** virus RNA que ha sido asociado frecuentemente a patología respiratoria y digestiva en niños, e incluso a cuadros de mayor gravedad en periodo neonatal tales como sepsis, meningitis, encefalitis y hepatitis.
- **Enterovirus D68:** virus RNA que ha emergido significativamente, como causa de infecciones del TRS en EEUU desde el año 2014 [42]. Los datos del centro nacional de epidemiología del instituto Carlos III, muestran como en España, desde finales del año 2014, algunos hospitales han empezado a enviar al Laboratorio Nacional de Poliovirus un número creciente de muestras clínicas procedentes de pacientes con diferentes patologías respiratorias (cuadro catarral, neumonía, broncoespasmo/asma, bronquiolitis y bronquitis) que habían resultado positivas a enterovirus. La caracterización del serotipo ha reflejado que el serotipo más frecuentemente detectado en infección respiratoria ha sido el EV-D68 (enterovirus D68) con un 13 %. Generalmente asociado a procesos agudos respiratorios leves, sin embargo, desde 2009 EV-D68 se reconoce como un patógeno emergente en todo el mundo que produce cuadros respiratorios graves.

En Europa también circula el EV-D68. En un estudio realizado en 2014 en el que participaron hospitales de 17 países europeos, el 2,26 % de las muestras respiratorias estudiadas fueron positivas para EV-D68; las muestras positivas procedían en su mayoría de cuadros respiratorios leves en niños pequeños y adultos inmunodeprimidos. Un estudio similar realizado en España en la temporada 2012-2013 [43], con muestras respiratorias procedentes de niños con patologías respiratorias tratados de forma ambulatoria y niños ingresados, en el 3,05 % de las muestras (2,5 % de los ingresos) se identificó el EV-D68.
- **Otros:** virus menos frecuentes aislados como el virus varicela zoster, CMV y virus herpes simple.

1.4.2. Bacterias

- *Streptococcus pneumoniae*: los neumococos son cocos grampositivos, encapsulados y dispuestos en parejas unidos por el eje longitudinal. La cápsula está constituida por polisacáridos capsulares que son los determinantes antigénicos que dan lugar a los distintos serotipos de neumococo (91 hasta el momento actual). El neumococo se transmite por las secreciones respiratorias, con un periodo de incubación desconocido, pero posiblemente menor a 3 días. La cápsula tiene un papel primordial en la patogenidad del neumococo debido a su efecto protector frente a la fagocitosis. Además de la cápsula, el neumococo posee otros factores no capsulares que intervienen en la virulencia del microorganismo.

Se considera que sigue siendo la primera causa de neumonía bacteriana en la infancia, con una incidencia similar en distintas edades (20-40 %) [1, 26, 28, 32, 33, 43]. Los serotipos más frecuentes son 1,5 y 14 en niños y además el 8 y 12 F en adultos, aunque esto está en constante evolución tras la introducción de las vacunas conjugadas, actualmente frente a 13 serotipos. Da lugar a infecciones influidas por circulación viral y factores climáticos. Aparecen de forma variable fuera de meses veraniegos, con brotes epidémicos ocasionales [44].

- *Mycoplasma pneumoniae*: aunque es un agente muy común en escolares y adolescentes, también afecta a niños pequeños preescolares, aumentando su incidencia hasta en un tercio de los casos [45, 46]. Estudios recientes demuestran una incidencia del 22 % de las NAC en niños de 1 a 3 años [46]. Presenta una circulación endémica, con epidémicas cíclicas cada 3-7 años, más a final de verano e inicio de otoño. Son frecuentes los brotes en instituciones cerradas y comunitarias con una elevada transmisibilidad.
- *Haemophilus influenzae* tipo b: prácticamente se ha eliminado tras la vacunación sistemática frente a este serotipo, pero sí que todavía causa neumonías en países en vías de desarrollo y en los que no se utiliza la vacuna, representando la segunda causa más común de neumonía bacteriana.
- *Staphylococcus aureus*: bacteria grampositiva habitual en la flora de la piel y de los tractos respiratorio e intestinal. Particularmente produce neumonía comunitaria asociada SARM, con rápida progresión, neumonía redonda, derrame pleural e incluso formación de neumatocelos. Su asociación con el virus de la gripe está ampliamente descrita en la literatura, produciendo neumonías graves que pueden llegar a precisar ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) [44, 47, 48, 49].
- *Staphylococcus pyogenes*: es poco frecuente (1-7 %), pero produce neumonías complicadas con necrosis y empiema que pueden progresar e incluso requerir ingreso en UCI pediátrica. Además, en ocasiones, produce neumonía en asociación con el virus de influenza [47, 50].
- *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas* y *Echerichia coli*: son excepcionales como causa de NAC en niños inmunocompetentes, cobrando mayor relevancia en niños con fibrosis quística y bronquiectasias.
- *Coxiella burnetti*: bacilo gramnegativo cuya presentación clínica de la fiebre Q es variada e incluye desde las formas leves hasta las de peor pronóstico. Frecuentemente, la presentación aguda aparece como una infección asintomática, un cuadro catarral, una hepatitis o una neumonía; mientras que, en su forma crónica, se muestra como una endocarditis, con hemocultivos negativos.
- *Moraxella catarrhalis*: cocos gramnegativos que causan en niños otitis media aguda, sinusitis aguda y crónica e infecciones de las vías aéreas superiores e inferiores. La colonización nasofaríngea por *Moraxella catarrhalis* es común en la infancia, sin embargo, su poder patogénico no está del todo claro.

- *Legionella pneumophila*: presenta una escasa relevancia en niños, aunque en adultos puede provocar brotes graves de neumonía.
- *Mycobacterium tuberculosis*: se debe tener presente, sobre todo, en ambientes marginales o de bajo nivel socioeconómico y en pacientes que procedan o viajen a zonas endémicas.
- *Pneumocystis jirovecii*: es una causa importante de neumonía en niños menores de seis meses con virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH), responsable de, al menos, uno de cada cuatro fallecimientos de lactantes seropositivos al VIH.

Finalmente, los pacientes con enfermedades subyacentes tienen en general una mayor incidencia de neumonía y estas cursan con mayor gravedad que en los niños sanos. El espectro etiológico en esta población depende de la gravedad de las alteraciones anatómicas y fisiológicas, y el grado de inmunosupresión. En ellos, los agentes etiológicos habituales de la NAC continúan siendo los más prevalentes, pero tienen mayor relevancia que en niños sanos las infecciones pulmonares por bacilos gramnegativos, *S. aureus* y por microorganismos respiratorios de baja virulencia como *H. influenzae* no tipificable. Es difícil la diferenciación clínica, en ocasiones superponible, del agente etiológico de la neumonía, ya que las coinfecciones bacterianas-víricas pueden llegar hasta un 50 % [51, 52]. En los niños con mayor grado de inmunosupresión, se debe considerar además la posibilidad etiológica de gérmenes oportunistas, como estreptococos alfa-hemolíticos orales, *Pneumocystis jirovecii*, *Legionella pneumophila*, CMV y hongos.

1.5. Presentación clínica de la neumonía adquirida en la comunidad

El diagnóstico de la NAC en Atención Primaria (AP) es fundamentalmente clínico, por tanto, es esencial una buena anamnesis que aporte todos aquellos aspectos de la enfermedad actual del niño, edad, estado vacunal frente neumococo y *H. Influenzae*, antecedentes personales de prematuridad, HRB o neumonías previas, uso reciente de antibióticos, condición social, asistencia a guarderías y viajes.

La presentación clínica varía según la edad, el microorganismo responsable (germen típico, atípico u oportunista), el estado nutricional e inmunitario del paciente y la presencia o no de comorbilidades. Incluye síntomas tales como: fiebre, tos, taquipnea, dificultad respiratoria, sibilancias, dolor torácico o abdominal, vómitos, cefalea, ..., sin embargo, ninguno de ellos es patognomónico de la enfermedad [52, 53, 54, 55, 56].

Por otro lado, existe una gran dificultad a la hora de diferenciar clínicamente entre neumonía de etiología bacteriana y viral [57]. Fundamentalmente constituye todo un reto en lactantes y niños preescolares [58]. Diferentes autores, apoyan el diagnóstico de neumonía bacteriana en niños que presentan fiebre persistente o recurrente mayor de 38,5°C, de más de 24-48 horas de evolución que asocia signos de dificultad respiratoria y taquipnea [11, 26]. De este modo, la fiebre y la taquipnea, serían signos precoces de neumonía bacteriana. La fiebre y la tos son los signos referidos más constantes, si bien cualquiera de ellos puede estar ausente, sobre todo en el inicio de la enfermedad y en los niños más pequeños [53]. Cuanto menor sea la edad del paciente, más inespecífica puede ser la presentación clínica.

Clásicamente se han descrito dos formas clínicas de neumonía cuyas características, orientan hacia una u otra etiología, pero no son patognomónicas. En ocasiones no están claramente definidas, sobre todo en las infecciones mixtas y en lactantes y preescolares en las que pueden solaparse manifestaciones de ambas.

- **Neumonía bacteriana** típicamente producida por *S. pneumoniae*, *H. Influenzae b* y otros menos frecuentes (*S. aureus* y *S. pyogenes*). Se caracteriza por fiebre elevada de inicio brusco, afectación del estado general, tos productiva, dolor pleurítico y/o abdominal. La auscultación pulmonar que

inicialmente puede ser normal, posteriormente revelará hipoventilación, crepitantes localizados y/o un soplo tubárico. En este caso, el dolor torácico (pleural), afectación del estado general y fiebre elevada serían los hallazgos más sugestivos de neumonía bacteriana [40].

- **Neumonía atípica** producida por *M. pneumoniae*, *Ch. pneumoniae* y *Legionella spp*, cursa de forma más subaguda y sin afectación importante del estado general. La tos irritativa es el síntoma predominante y se suele acompañar de fiebre no elevada, mialgias, rinitis, faringitis y síntomas constitucionales. La tos persiste a pesar de mejorar el resto de los síntomas [26, 54, 55]. No es frecuente el dolor en punta de costado, aunque puede existir dolor torácico muscular. Suele observarse una discrepancia entre la semiología respiratoria y la escasa afectación del estado general, existiendo una variada semiología en la auscultación cardiopulmonar (desde roncus localizados a crepitantes dispersos). Los síntomas extrarrespiratorios pueden ser variados, desde eritema maculo-papular generalizado, hasta una urticaria o un síndrome de Stevens-Johnson. Además, se incluyen anemia hemolítica, poliartritis, pancreatitis, hepatitis, pericarditis, miocarditis y complicaciones neurológicas [56, 57, 58, 59, 60].
- **Neumonías víricas** suelen estar precedidas de otros signos de infección del TRS. La fiebre, tos y afectación del estado general tienen una significación variable. En la auscultación se puede encontrar tanto sibilancias como crepitantes de forma difusa [47, 50, 59].

Por todo ello, para el diagnóstico del tipo de neumonía en la actualidad, se tiende a considerar más útiles combinaciones de signos y síntomas que presenta el paciente antes que hallazgos aislados típicamente descritos [1, 26].

Las diferentes guías internacionales sobre el manejo y la definición de neumonía en niños son dispares, siendo difícil conseguir un consenso en cuanto al diagnóstico desde AP [1, 2, 11, 26, 43, 58]. Tras analizar una serie de estudios que valoraban la fiabilidad diagnóstica de los datos clínicos, se emplean diferentes criterios, lo que podría justificar la disparidad de los resultados. En cualquier caso, las manifestaciones clínicas son diversas, inespecíficas y podrían ocasionalmente estar ausentes, principalmente en neonatos y lactantes menores.

Como puede verse en la tabla 1.2, extraída del estudio de Shah *et al.* [16], ningún síntoma o signo exploratorio tienen valores de cocientes de probabilidad positivos (CP+) que se aproximen al 5, que es el mínimo requerido para acercarse al diagnóstico final, en este caso de neumonía. Ni tampoco los cocientes de probabilidad negativos (CP-) están por debajo de 0,2, cifra por debajo de la cual, su ausencia nos serviría para descartar con cierta seguridad el diagnóstico de neumonía.

De este modo, vamos a desglosar los diferentes signos y síntomas asociados a NAC y el valor asignado en función de los diversos estudios:

La *fiebre* es el signo más frecuente de NAC en niños, pudiendo estar presente en el 88-96 % de los casos confirmados con radiología [11, 30, 55], pero debe valorarse en el contexto específico del paciente para poder diferenciarla de infecciones respiratorias de las vías altas. Se ha descrito que la fiebre elevada ($>38,5^{\circ}\text{C}$) en las primeras 72 horas, se asocia con más frecuencia a una etiología bacteriana o mixta y, a un mayor nivel de gravedad de la enfermedad, aunque no se ha encontrado valor clínico al patrón de fiebre previa a la valoración inicial del niño [28]. Sin embargo, no es un parámetro que aislado resulte útil para el diagnóstico de neumonía. Por otra parte, a la ausencia de fiebre se le ha atribuido un valor predictivo negativo (VPN) del 97 %. En el trabajo de Shah, la fiebre presenta un CP+ de 1,5 (IC 95: 0,88 a 2,00) en temperaturas $\geq 38^{\circ}\text{C}$ y de 1,3 (IC 95: 0,89 a 1,80) para temperaturas $\geq 39^{\circ}\text{C}$. Además, en las neumonías de lactantes o preescolares la fiebre tiende a ser menor, con signos de infección del TRS y sibilancias generalizadas, por lo que el diagnóstico de neumonía es poco probable [52]. En cambio, se debería considerar neumonía bacteriana en niños de cualquier edad ante fiebre persistente o recurrente $>38,5^{\circ}$ y aumento del trabajo y frecuencia respiratoria [43].

Signos y síntomas	N	CP+	CP-
DOLOR COSTAL	3.164	1,9 (1,1-3,4)	0,82 (0,66-1,0)
PROBLEMAS DE ALIMENTACIÓN	3.784	1,4 (1,3-1,6)	0,71 (0,51-0,88)
TOS	7.446	1,2 (0,98-1,4)	0,47 (0,24-0,70)
DIFICULTAD EN LA RESPITACIÓN ¹	5.723	1,2 (0,61-1,7)	0,92 (0,70-1,1)
DURACIÓN DE LOS SÍNTOMAS	2.979	1,2 (1,1-1,4)	0,94 (0,90-0,98)
>3 DÍAS (TOS, FIEBRE, ENFERMEDAD)			
VÓMITOS O DIARREA	11.377	1,1 (0,5-2,6)	0,96 (0,89-1,0)
FIEBRE			
Temperatura			
$\geq 39^{\circ}\text{C}$	2.281	1,3 (0,89-1,8)	0,90 (0,77-1,0)
$>38^{\circ}\text{C}$ o $38,5^{\circ}\text{C}$	1.170	1,5 (0,88-2,0)	0,78 (0,57-0,99)
$>37,5^{\circ}\text{C}$	366	1,7-1,8	0,17-0,37
Afebril durante la visita	921	1,40 (1,2-1,7)	0,55 (0,35-0,79)
Fiebre, referida por los padres	5.517	1,1 (1,0-1,2)	0,59 (0,39-0,87)
FRECUENCIA RESPIRATORIA			
Taquipnea, en la exploración física	3.192	1,6 (1,2-2,0)	0,760 (0,59-0,93)
Frecuencia respiratoria >40 respiraciones/minuto	859	1,50 (1,3-1,7)	0,41 (0,17-0,99)
Taquipnea definida por la edad	4.393	1,5 (0,49-4,4)	0,73 (0,25-1,7)
SATURACIÓN DE OXÍGENO			
$\leq 96\%$	510	2,80 (2,1-3,6)	0,47 (0,32-0,67)
$\leq 95\%$	514	3,50 (2,0-6,4)	0,88 (0,82-0,94)
$\leq 92\%$	394	2,20 (1,3-3,8)	0,84 (0,76-0,92)
$<90\%$	588	1,50 (1,1-1,9)	0,84 (0,76-0,94)
HALLAZGOS EN LA AUSCULTACIÓN			
Ruidos discontinuos ²	10.599	1,4 (0,96-1,7)	0,86 (0,74-0,98)
Crepitantes	4.136	1,2 (0,53-1,8)	0,90 (0,14-2,5)
Sibilantes (no roncus)	5.888	0,93 (0,64-1,2)	1,0 (0,95-1,1)
Ruidos continuos dispersos (crepitantes o roncus)	8.842	0,91 (0,54-1,3)	1,0 (0,94-1,1)
Disminución de los ruidos respiratorios	4.434	0,88 (0,04-1,7)	1,0 (0,67-1,4)
DIFICULTAD RESPIRATORIA			
Quejido	1.836	2,70 (1,5-5,1)	0,92 (0,80-0,97)
Aleteo nasal	3.541	2,20 (1,3-3,1)	0,77 (0,64-0,90)
Retracciones	8.080	1,90 (1,2-2,5)	0,78 (0,61-0,94)

Tabla 1.2: Distribución de los signos y síntomas en el diagnóstico de neumonía. Traducida y adaptada de Shah *et al.* [16]. ¹ Dificultad en la respiración considerada en el estudio como: historia de dificultad respiratoria, referencia paterna de dificultad respiratoria, preocupación de dificultad respiratoria o historia de disnea. ² Hace referencia a crepitantes.

La tos, seca o productiva, es más evidenciable en niños mayores. No es una característica inicial en la neumonía bacteriana porque los alvéolos tienen pocos receptores tusígenos, de manera que la tos comienza cuando tras el inicio de la lisis, los detritos irritan los receptores de las vías aéreas. Puede estar ausente en todo el proceso, por ello no se considera síntoma fundamental para el diagnóstico de

neumonía. El CP+ en el estudio de Shan fue de 1,2 (IC 95: 0,98 a 1,40).

El *dolor torácico* es un síntoma generalmente referido por el niño mayor y como síntoma aislado tiene poco valor para el diagnóstico de neumonía [2]. Suele asociarse a pleuritis y/o derrame pleural. Para Shan su CP+ fue de 1,9 (IC 95: 1,10 a 3,40).

Menos frecuente, serían los *síntomas digestivos* (vómitos, dolor abdominal, ...) en las neumonías localizadas en lóbulos inferiores o bien signos meníngeos si la neumonía se da en lóbulos superiores. Shan estimó un CP+ 1,1 (IC 95: 0,50 a 2,60).

En los lactantes, la *taquipnea* ha demostrado tener un valor predictivo positivo (VPP) del 45 % y un VPN del 83 % para evidencia radiológica de consolidación, con sensibilidad y especificidad del 74 % y el 67 %, respectivamente, aunque son menos sensibles y específicas en las fases iniciales de la enfermedad (menos de 3 días de duración) [55] y en niños mayores de 3 años [52].

Se considera *taquipnea*, de acuerdo a la edad: frecuencia respiratoria (FR) menores de 2 meses >60 respiraciones/min, 2 meses a 12 meses: >50 respiraciones/min (rpm) y de 12 meses a 5 años: >40 rpm. En mayores de 5 años: >28 rpm, con una sensibilidad 75 % y especificidad 67 %, comparado con la radiología de tórax [6, 16, 61]. El estudio de Shah presenta un CP+ de 1,5 (IC 95: 1,30 a 1,70) valorada como FR >40 rpm, o la definida para cada edad con un CP + de 1,5 (IC 95: 0,49 a 4,40).

La World Health Organization (WHO) define taquipnea según los siguientes rangos de edad [6, 7, 52]:

- Menores de 2 meses: >60 rpm.
- De 2 a 12 meses: >50 rpm.
- De 12 meses a 5 años: >40 rpm.
- Mas o igual de 5 años: >20 rpm.

La OMS ha considerado la taquipnea el signo más sensible y específico de neumonía en niños confirmada radiológicamente [16, 55, 62]. Tal es así que, para algunos autores, la ausencia de taquipnea descarta la neumonía con alta probabilidad en menores de 5 años con fiebre y sobre todo en los menores de 2 años [2, 63].

Aunque la neumonía se puede presentar sin taquipnea, se ha descrito una correlación entre la gravedad de la neumonía y el grado de taquipnea.

Actualmente, se discute el valor asignado a la taquipnea en el diagnóstico; si bien es dos veces más frecuente en los niños pequeños con neumonía confirmada radiológicamente, es un marcador de dificultad respiratoria o hipoxemia, no un signo específico de neumonía [10, 28, 64].

Es importante medir la frecuencia respiratoria con el niño despierto, tranquilo y durante al menos 60 segundos [16, 52], observando los movimientos del tórax mejor que auscultando, para que de este modo el niño no se encuentre más nervioso. Además, en el caso de que el niño esté en ese momento febril, la FR podría verse modificada en un rango de 10 rpm [83], sin embargo, ese dato todavía no ha sido bien investigado [16].

La tabla 1.3 muestra los valores de corte que definen taquipnea según la OMS [2, 7].

Los *signos de dificultad respiratoria* incluyen la taquipnea, tiraje subcostal, intercostal, supraesternal, aleteo nasal, uso de musculatura accesoria, apneas, alteración del estado de consciencia e hipoxemia (generalmente definida como una saturación de oxígeno ($SatO_2$) <94-96 % en aire ambiente) [43, 66, 67]. Además, estos hallazgos son más objetivables y con mejor concordancia interobservador que los hallazgos en la auscultación [16].

En diferentes revisiones sistemáticas, dichos signos de dificultad respiratoria serían más específicos de neumonía que la propia fiebre o la tos [54]. La saturación de oxígeno <96 % en menores de 5 años sería 2.8 veces mayor en niños con neumonía que en los que no la tienen [62]. Las retracciones serían

Edad (meses)	<2	2-12	12-59	>60
Frecuencia respiratoria (rpm)	>60	>50	>40	>30

Tabla 1.3: Criterios de taquipnea según edad (OMS) [2, 7]. Frecuencia respiratoria: medida durante 60 segundos y mientras el niño está despierto y sin llorar.

2,5 veces más probables en niños con neumonía y al aleteo nasal es aproximadamente 3 veces mayor en niños con neumonía de menos de 5 años de edad y hasta 5 veces más frecuente en niños menores de un año [16, 62]. En cambio, Shah presenta unos CP+ entre 1,9 (IC 95: 1,20 a 2,50). a 2,7 (IC 95: 1,50 a 5,10), en función del grado de gravedad de la dificultad respiratoria.

La evaluación de la *oxigenación* es un buen parámetro indicativo de la gravedad de la enfermedad. La cianosis indica hipoxia grave, pero con frecuencia no está presente en niños con hipoxia. En lactantes menores de un año, una FR de 70 rpm tiene una sensibilidad del 63 % y especificidad del 89 % para hipoxemia [68]. Para Shah, cifras ≤ 95 % presentaban un CP + de 3,5 (IC 95: 2,00 a 6,40).

Recientemente, diferentes autores [26, 27, 66, 67] realizaron estudios que confirman la importancia de la FR como un signo valorable de neumonía y encontraron una correlación significativa entre FR y saturación de O_2 en niños de todas las edades y entre FR y disnea en niños mayores de un año.

En los niños más pequeños se ha demostrado que los signos clínicos generales de afectación del TRI que obtenemos en la exploración física tales como aleteo nasal, taquipnea, disnea y retracciones son más específicos para el diagnóstico de infección respiratoria de vías aéreas bajas que la fiebre y la tos. Las retracciones supraesternales, subcostales o intercostales indican una mayor gravedad.

En cuanto a *los hallazgos en la auscultación*, los estertores y crepitantes, se ha descrito una sensibilidad del 75 % y una especificidad del 75 % para diagnóstico de NAC [69]. De este modo, los hallazgos que ha identificado Shah como más consistentes en las neumonías radiológicamente confirmadas serían los crepitantes (CP+: 1,2; IC 95: 0,53 a 1,8), hipoventilación localizada, broncofonía y soplo tubárico (CP+: 1,4; IC 95: 0,96 a 1,7).

Las sibilancias son más frecuentes en los niños menores, probablemente porque se detectan con mayor probabilidad en las infecciones virales que en las bacterianas o mixtas.

En cuanto a la gravedad de la neumonía se podría valorar en función de:

- Estado general del paciente y el comportamiento, que incluye el grado de alerta (nivel de conciencia) y la dificultad para alimentarse.
- El compromiso respiratorio (taquipnea, aleteo nasal, retracciones costales/tiraje).
- La saturación de oxígeno ≤ 92 -93 %.

Existen numerosas escalas que intentan predecir la gravedad y posible etiología de la neumonía, sin embargo, la mayoría de ellas son de uso hospitalario con poca utilidad en la práctica clínica diaria de la AP. La escala cualitativa de Haq *et al.* [11] se basa en los siguientes parámetros: edad del paciente fundamentalmente; asociado a temperatura, FR, dificultad respiratoria, saturación de oxígeno, dificultades en la alimentación, frecuencia cardíaca y tiempo de relleno capilar. En función de estos parámetros la neumonía es considerada como leve-moderada y por lo tanto su tratamiento se puede realizar desde AP; o bien, neumonía severa cuyo tratamiento sería hospitalario (tabla 1.4).

Por otro lado, una de las más conocidas es la de Moreno *et al.* [70, 71] tabla 1.5, es una escala clínico radiológica de predicción de etiología para niños hospitalizados por neumonía. Fue diseñada a partir de un modelo preexistente (el de Khamapirad-Glezen, 1987), pudiendo alcanzar una sensibilidad del 100 % especificidad de 93,8 %, VPP de 75,8 % y VPN de 100 % para predecir etiología bacteriana. Sin embargo,

	Lactantes (Edad <1 año)	Niños más mayores
<i>Leve-moderado (manejo desde atención primaria)</i>		
Temperatura (°C)	<38,5	<38,5
Frecuencia respiratoria (rpm) ²	<50	Taquipnea
Dificultad respiratoria	Mínima retracción	Mínima sensación de falta de aire
Saturación de oxígeno ¹	≥95 %	≥95 %
Alimentación	Come normal	No vómitos
<i>Grave (manejo hospitalario)</i>		
Temperatura (°C)	≥38,5	≥38,5
Frecuencia respiratoria (rpm)	>70	>50
Dificultad respiratoria	Moderada-grave retracción Aleteo nasal Respiración ruidosa Apnea intermitente	Dificultad respiratoria severa Aleteo nasal Respiración ruidosa
Saturación de oxígeno ¹	<95 % Cianosis	<95 % Cianosis
Alimentación		
Frecuencia cardíaca ²	Anorexia	Signos de deshidratación
Tiempo de relleno capilar (s)	≥2	≥2

Tabla 1.4: Evaluación de la gravedad en la neumonía adquirida en la comunidad en atención primaria. Traducida y adaptada de Haq *et al.* [11]. ¹ si es posible monitorizar la saturación de oxígeno. ² Taquipnea y taquicardia es definida en función de la edad y valores de referencia. rpm: respiraciones por minuto. s: segundos.

son necesarios más estudios para aceptar su aplicabilidad de forma más universal y en un medio distinto al hospitalario.

1.5.1. Neumonía por *Streptococcus pneumoniae*

Es una causa frecuente de infección bacteriana invasiva en niños y a su vez, la causa más común de neumonía bacteriana a nivel global [23, 72]. Se aísla en el 30-40 % de los casos de NAC, bien como patógeno único o copatógeno. El uso de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente (VCN7) disminuyó inicialmente la carga global de la enfermedad neumocócica invasiva, aunque se constató posteriormente la emergencia de cepas de neumococos no vacunales especialmente agresivos. Esta tendencia se está revertiendo con la introducción masiva de vacuna neumocócica conjugada 13-valente (VCN13) [12, 73, 74]. Tras la introducción de la vacuna VCN7, serotipos no incluidos en la vacuna, como son el 1,3,5,7F,12 y 19 A, fueron aumentando su incidencia, fundamentalmente en niños con neumonías complicadas que precisaron hospitalización y atribuidas fundamentalmente a los serotipos 1 y 19 A [75, 76, 77, 78, 79, 80]. Posteriormente en el 2010, es remplazada por VCN13 que incluye todos esos serotipos excepto el 12. Un estudio multicéntrico realizado en EEUU, muestra como entre 2011 y 2014, los serotipos 19 A, 3 y 7F fueron aislados hasta en un 66 % menos en los niños hospitalizados [73, 74].

En abril de 2010 se sustituyó en Inglaterra y Gales la VCN7 por la VCN13, mostrándose los cambios ocurridos tras 6 años de VCN13 [81]. Se confirmaron 1.280 casos de enfermedad neumocócica invasiva en 1.255 niños menores de 5 años, 97,3 % habían recibido una o más dosis de VAN13. La infección de vías respiratorias bajas fue el modo de presentación más frecuente seguido de meningitis y septicemia.

Componentes		Puntaje ¹
Temperatura al ingreso ($\geq 39^{\circ}\text{C}$)		3
Edad (≥ 9 meses)		2
Neutrófilos totales ($\geq 8.000/\text{mm}^3$)		2
Neutrófilos inmaduros o en cayado ($\geq 5\%$)		1
Radiografía de tórax		-3 a 7
Infiltrado	Bien definido, lobar, segmentario, subsegmentario (redondeado)	2
	Pobremente definido, en parche	1
	Intersticial, peribronquial	-1
Localización	Un solo lóbulo	1
	Múltiples lóbulos en uno o ambos pulmones pero bien definidos como infiltrados	1
	Múltiples localizaciones, perihiliar, pobremente definido	-1
Líquido en espacio pleural	Borramiento mínimo de senos	1
	Derrame evidente	2
Abceso, bulla o neumatocele	Dudoso	1
	Evidente	2
Atelectasia	Subsegmentaria (habitualmente múltiple)	-1
	Lobar (lóbulos superiores o medios derechos)	-1
	Lobar (otros lóbulos)	0

Tabla 1.5: Escala clínico radiológica de predicción diagnóstica de neumonía bacteriana según Moreno *et al.* [71]. ¹ Puntaje ≥ 4 : Neumonía *presumiblemente bacteriana*. Puntaje <4 : Neumonía *presumiblemente viral*.

En 84,4 % de los casos se determinó el serotipo: 22,5 % fueron serotipos incluidos en la VCN13, cuya clínica fundamental fue la infección de vías respiratorias bajas; 46,8 % se incluían en los 11 serotipos restantes que cubre la 23-valente (VCN23) y 30,7 % fueron serotipos para los que no existe inmunización. Estos dos últimos causaron el mayor porcentaje de septicemias.

El análisis multivariante mostró la asociación de mortalidad con el sexo femenino, la comorbilidad y la presentación clínica como meningitis. En el año 2015-2016 cuando todos los menores de 5 años ya tenían la opción de estar inmunizados por la VCN13, la infección de vías respiratorias bajas continuó siendo la forma de infección neumocócica más frecuente. Únicamente el 10,8 % de los serotipos identificados entraban dentro de los serotipos vacunables frente a un 60,8 % de los restantes que cubre la VCN23 y 28,4 % de los no vacunables. Los serotipos más prevalentes relacionados con el fallo vacunal de la VCN13 fueron el 19A y el 3.

En resumen, hay un cambio de serotipos en la infección neumocócica invasiva a favor de los no incluidos en la vacuna VCN13. Las septicemias, sobre todo en pacientes con comorbilidad, serán el tipo de enfermedad neumocócica invasiva a la que mayoritariamente nos enfrentemos.

En otro trabajo de Reino Unido [79], se observó cómo desde la aparición de la VCN7, en 2006, se incrementaron un 19 % los serotipos no vacunales. Lo mismo se objetivó con los serotipos no vacunales de la VCN13 en 2010, con un incremento del 25 %. Es lo que se conoce como reemplazo de serotipos, lo cual no conlleva un incremento de la incidencia total de enfermedad neumocócica invasiva. De hecho, se constata una disminución de un 56 % y un 32 % de la carga de la enfermedad neumocócica invasiva tras la introducción de cada vacuna respectivamente. Solo la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en menores de 5 años sufría un ligero aumento entre 2012 y 2014.

Globalmente, desde la introducción de la vacuna VCN7 se han reducido los casos de enfermedad neumocócica por estos serotipos en un 97 %. Se estima que se han evitado 38.366 casos (9.116 en niños y 29.250 en adultos) desde la introducción de las dos vacunas. Tanto la vacuna VCN7 como la VCN13 han tenido un efecto importante en la reducción de la carga de la enfermedad neumocócica invasiva en

Inglaterra y Gales; sin embargo, los aumentos rápidos en algunos serotipos que no están incluidos en la vacuna VCN13 están comprometiendo los beneficios del programa.

Por otro lado, y no menos importante son las resistencias de medio y alto nivel de neumococo frente penicilinas, las cuales se están convirtiendo en un problema mundial cada vez más común, especialmente en niños que reciben frecuentemente antibioterapia [82, 83, 84].

Además, *S. pneumoniae* puede aislarse en la nasofaringe de un 5 %-10 % de los adultos sanos y del 25-60 % de los niños sanos [85, 86]. Cepas de diferentes serotipos de neumococo son parte habitual de la flora nasofaríngea en edad pediátrica. Se ha reportado según la edad, colonizaciones por neumococo en las siguientes proporciones, incluso después de las vacunas antineumocócicas [86, 87, 88]:

- 60 % en los prescolares.
- 35 % en los escolares.
- 25 % en el nivel secundario.
- Menos del 10 % en los adultos.

La incidencia de la enfermedad aumenta de forma considerable en asociación con infecciones virales, tal y como la infección por virus de influenza, VRS, adenovirus o MPV [89, 90, 91, 92]. Existen estudios donde las infecciones respiratorias altas producidas por virus, se correlacionarían con la adquisición de nuevos serotipos de neumococo en niños [92, 93, 94]. Es un claro ejemplo de la sinergia entre virus y neumococo en la patogenia de la NAC.

En un elevado porcentaje de casos (25 %), la neumonía es de origen mixto: una infección bacteriana que coexiste con otra infección viral. Para tratar de explicar esta situación, algunos autores proponen [4, 20, 23, 66, 61, 69] que la infección bacteriana necesita una infección viral previa para su desarrollo. Se ha planteado que la infección viral facilita la infección bacteriana secundaria por lo que una infección respiratoria alta precede a una neumonía. Los rinovirus, virus de influenza y parainfluenza, adenovirus, MPV humanos, bocavirus y VRS entre otros, crean condiciones locales para violentar los mecanismos de defensa pulmonar y producir neumonía.

En cuanto a la clínica, en un estudio retrospectivo realizado en 254 niños de entre un mes a 26 años con neumonía neumocócica confirmada con cultivo sanguíneo o de líquido pleural, muestra los signos y síntomas más frecuentemente encontrados [95]:

- Fiebre: 90 % (media de duración: 3 días).
- Tos: 70 %. (10 % tos productiva).
- Taquipnea: 50 %.
- Hipoxemia (Saturación de oxígeno <95 %): 50 %.
- Hipoventilación: 55 %.
- Letargia/Afectación estado general: 45 %.
- Vómitos: 43 %.
- Crepitantes: 40 %.
- Dificultad respiratoria: 30 %.
- Respiración ruidosa: 25 %.

- Dolor abdominal: 20 %.
- Dolor torácico: 10 %.

Generalmente, la neumonía neumocócica se resuelve de forma ambulatoria con una recuperación completa de la arquitectura y función pulmonar. Sin embargo, las complicaciones se describen en un 40-50 % de los niños hospitalizados con NAC por neumococo, entre las que se incluyen [94, 95, 96, 97]: derrame pleural (el más frecuente), empiema, absceso pulmonar, neumonía necrotizante (serotipos 3 y 19), atelectasias, neumatocele, neumotórax y síndrome hemolítico urémico. Además, las coinfecciones con virus podrían jugar un papel importante en el curso evolutivo de las complicaciones por neumococo [98, 99, 100].

En cuanto a su respuesta al tratamiento empírico antibiótico, amoxicilina sigue siendo el tratamiento de elección para utilizarlo de forma ambulatoria en neumonías con cepas de neumococo que presentan una concentración mínima inhibitoria (CMI) menor o igual a 2 mcg/mL. Como las resistencias de neumococo a betalactámicos, en nuestro medio son elevadas, se requiere dar dosis más elevadas de amoxicilina para que sean efectivos frente a neumococo. Como posibles alternativas orales, tendríamos: cefuroxima, cefprozil y levofloxacino. Clindamicina o levofloxacino se reserva para pacientes con hipersensibilidad Ig E mediada o no Ig E mediada pero grave a beta lactámicos. Ampicilina o penicilina serían la referencia para el tratamiento parenteral para cepas con una CMI menores o igual a 2 mcg/mL, en cambio, ceftriaxona o cefotaxima se utilizarían para cepas con CMI mayores a 2 mcg/mL. Las resistencias a estos dos antibióticos están disminuyendo en concordancia, sobre todo, con la disminución de la prevalencia del serotipo 19 A [101].

1.5.2. Neumonía por *Mycoplasma pneumoniae*

Es la causa más frecuente de neumonía atípica en niños y adultos y junto a neumococo, es el agente más común en escolares y adolescentes. Es una bacteria patógena exclusivamente humana y de distribución universal. El aumento de los casos es proporcional a la edad. De este modo, en menores de 2 años se habla de una proporción del 2 %, de 2-4 años de 5 %, de 5-9 años del 16 % y de 10 -17 años del 23 %. Sin embargo, con los actuales métodos diagnósticos de amplificación genómica, varios estudios demuestran que no es tan inusual hallar *M. pneumoniae* en niños de 1 a 5 años, llegando a una incidencia del 22 % de las NAC en niños de 1 a 3 años [46, 102, 103].

La incidencia de la enfermedad no varía mucho en distintas estaciones, aunque los acúmulos de casos suelen producirse en verano y otoño [102, 103]. Se transmite de persona a persona mediante el contacto con secreciones respiratorias, por lo que suele producir brotes epidémicos en escuelas, guarderías y en comunidades cerradas. El periodo de incubación varía entre 4 y 23 días.

En un estudio realizado en Francia entre los años 1992-1997, Milon *et al.* [105] demostraron que *M. pneumoniae* era el segundo agente etiológico de infecciones respiratorias bajas, por detrás del virus de influenza A y por delante de muchos otros virus. En algunos casos, *M. pneumoniae* y virus se detectaron simultáneamente en las mismas muestras clínicas. Algunos trabajos [105, 106] han descrito cambios recientes en la incidencia de infecciones por *M. pneumoniae* con un incremento notable entre periodos epidémicos y sin retorno a los niveles de los periodos endémicos. Jacobs *et al.* [107] sugirieron que el mejor conocimiento funcional del genoma de *M. pneumoniae* y de sus factores de virulencia, además de la adhesina P1, podría ayudarnos a comprender por qué se están produciendo estos cambios.

Investigaciones realizadas en Japón [108] y Alemania [109] han demostrado que la expresión de diferentes subtipos de adhesinas P1 puede ser relevante en el desarrollo de epidemias cíclicas. Las variaciones en los genes que codifican para la adhesina P1 y la producción de anticuerpos subtipo específicos, podrían explicar las reinfecciones por otros subtipos.

Se ha demostrado que puede persistir durante periodos variables en las vías respiratorias de pacientes que han tenido una infección activa por este microorganismo y han sido adecuadamente tratados con antibióticos [110]. Esta persistencia se ha tratado de explicar por la fuerte adherencia del microorganismo a las células epiteliales del tracto respiratorio y porque los antibióticos bacteriostáticos de elección serían incapaces de destruir todas las bacterias presentes. En algunas observaciones de vigilancia [110, 111, 112] utilizando técnicas de cultivo y PCR, se ha comprobado que en algunas personas puede producirse un prolongado estado de portador, con gran fluctuación en el tiempo, de persistencia del microorganismo en secreciones respiratorias, constituyéndose en reservorios capaces de transmitir el microorganismo a otras personas.

La mayoría de las infecciones por *M. pneumoniae* son asintomáticas, pero cuando dan sintomatología, esta suele ser progresiva y gradual con febrícula, dolor de cabeza y malestar [113]. Los signos catarrales son frecuentes, pero no de elevada intensidad, asociándose en ocasiones a síntomas extrapulmonares. Existe una mayor proporción de pacientes que presentan síntomas de infección respiratoria por *M. pneumoniae* que los que desarrollan neumonía [114]. Otros síntomas pueden darse con la siguiente frecuencia: faringitis (6-59 %), rinitis (2-40 %), y otalgia (2-35 %) con más de un 5 % en forma de miringitis bullosa. Pero esta asociación de *M. pneumoniae* y miringitis bullosa sólo se ha demostrado en adultos, no en niños.

La auscultación cardiopulmonar (ACP) inicial es normal, apareciendo progresivamente una mínima alteración diseminada que puede empeorar o reproducir síntomas de asma. Por ello, continua la controversia sobre el papel de *M. pneumoniae* en la patogenia del asma [115, 116, 117]. Hasta un 30 % de pacientes con infección por *M. pneumoniae*, presentan una exacerbación asmática.

Las manifestaciones extrapulmonares son una pista clave para su diagnóstico clínico. Entre ellas se encuentran: síntomas de hemólisis, exantema (máculo-papular o vesicular, síndrome de Stevens Johnson) gastrointestinales, reumatológicas, renales, cardíacas [113] y del sistema nervioso central [118, 119]. Sin embargo, el mecanismo por el que *M. pneumoniae* produce todas estas manifestaciones es incierto, pudiendo darse mediante mediadores inmunológicos o bien por acción directa del microorganismo.

La radiografía de tórax (RxT) no es patognomónica y en ocasiones es difícil distinguir la existencia de una infección respiratoria por *M. pneumoniae*. Los signos más frecuentes serían: bronconeumonía, atelectasias (estas dos primeras las más frecuentes), infiltración nodular o adenopatías hiliares. El derrame pleural puede darse en el 20 % [113] siendo excepcional el empiema. Diferentes estudios muestran hallazgos diferentes entre la tomografía axial computarizada (TC) pulmonar y RxT [120, 121]: entre pacientes a los que se realizó RxT se encontraron opacidades no segmentarias como hallazgo más frecuente mientras que en la HRCT (TC alta resolución) fueron los nódulos y entramados broncovasculares los más frecuentes.

El seguimiento de estos pacientes a los 2 años tras la neumonía, mostró persistencia de anormalidades pulmonares tales como bronquiectasias en aquellos que precisaron hospitalización, fundamentalmente en los niños más jóvenes y en los que habían presentado un título mayor de anticuerpos frente a *M. pneumoniae*.

Como hallazgos en el análisis hematológico, destaca una anemia hemolítica subclínica frecuentemente con una elevación de las crioaglutininas en un 50 % de los casos; sin embargo, su especificidad para la detección de infección por *M. pneumoniae* es baja. El hemograma, respecto a la serie blanca, es normal o discreta leucocitosis con neutrofilia. La trombocitosis es frecuente, la velocidad de sedimentación globular (VSG) puede alcanzar cifras de más de 100 mm/hora, sugiriendo enfermedad pulmonar grave [122].

El diagnóstico diferencial clínico o radiológico debe realizarse con *Chl. pneumoniae* y virus respiratorios [45]. No existen pruebas lo suficientemente sensibles que permitan un diagnóstico rápido y fiable de *M. pneumoniae* [43, 123]. La variabilidad de los test hace que no se distinga infección o colonización

por *M. pneumoniae* [114, 124, 125], por ello, el diagnóstico suele realizarse de forma retrospectiva al tratamiento empírico.

La Sociedad Americana de Infectología (IDSA), recomienda la realización de serología (inmunoensayo en fase inicial y de coalescencia) o PCR de secreciones nasofaríngeas (más rápida y elevada especificidad) para el diagnóstico de *M. pneumoniae* [126]. El cultivo requiere 2-3 semanas por lo que cada vez se utiliza menos. Otra técnica utilizada en ensayos clínicos, es la detección de crioaglutininas una vez ya realizada la PCR.

Dada la variabilidad y controversias que existen sobre las técnicas de diagnóstico de *M. pneumoniae*, vamos a describir cada una de ellas:

- **Reacción en cadena de la polimerasa (PCR):** detecta el ADN de *M. pneumoniae* con una elevada sensibilidad y especificidad en pacientes con infección respiratoria [72, 127, 128, 129, 130]. Sin embargo, esta técnica puede no diferenciar infección de portador. En un estudio transversal el DNA de *M. pneumoniae* fue detectado con una frecuencia similar en niños con y sin síntomas de infección respiratoria superior [114], siendo necesarios más estudios para apoyar su conclusión. En 2012, PCR multiensayo fue considerada por la Food and Drug Administration o Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) como una prueba con una alta sensibilidad y especificidad para diagnosticar *M. pneumoniae* a partir de secreciones nasofaríngeas, pero presenta una serie de limitaciones (dificultad de realizar estudios de sensibilidad y de tipado, costosa, volúmenes escasos afectan su sensibilidad, falsos positivos por contaminación, se desconoce la correlación clínica que pueden tener los resultados cuantitativos obtenidos y dificultad de comparación con otros laboratorios) que hace muy difícil su generalización [131, 132].
- **Serología:** los anticuerpos empiezan a elevarse desde los 7-9 días tras la infección, manteniéndose hasta 3-4 semanas. Generalmente, un incremento en los títulos de anticuerpos en el intervalo de 4 semanas es indicativo de infección, sin embargo, la fase de conversión es solamente necesaria si con ello se modifica el manejo de la infección [102, 133, 134, 135, 136]. La serología tampoco diferencia el estado de infección y de portador asintomático.

Un estudio transversal en niños (3 meses a 16 años) detectó que la presencia de Ig M y Ig G para *M. pneumoniae* fue similar en niños sintomáticos y portadores asintomáticos [114], pero se precisan más estudios en esta dirección, para su generalización.

Existe un test más sensible, basado en la fijación de complemento, el cual cuantifica la Ig M (predominante) y la Ig G para *M. pneumoniae* [133], sin embargo, presenta un gran número de falsos positivos durante la fase de inflamación.

Las técnicas de inmunoensayo (EIA) actualmente están más disponibles que los test de fijación del complemento por lo que los están reemplazando. Su sensibilidad es mayor que el cultivo en el momento de la infección aguda, y similar a la PCR durante el transcurso de la enfermedad [102]. Sin embargo, existe una falta de comparabilidad de las diferentes técnicas debido a las diferencias entre los laboratorios [136, 137, 138, 139].

- **Detección de antígenos:** se puede llevar a cabo a través de inmunoensayo enzimático (Ag-EIA), el cual requiere detectar 104 cfu/mL (nivel que suele estar presente en la mayoría de las infecciones) [140]. Una gran limitación del test es que su eficacia varía en función del tiempo, siendo más frecuentemente positivo, dentro de los primeros 7 días.
- **Cultivo y Gram:** el cultivo de *M. pneumoniae* en el medio SP-4 requiere 2-3 semanas, por ello la mayoría de los laboratorios no lo utilizan de primera línea. Además, en los niños, es difícil conseguir un esputo de calidad para poder realizar un Gram y cultivo.

- Crioaglutininas: la formación de crioaglutininas es una reacción precoz Ig M no específica de *M. pneumoniae* contra el antígeno I eritrocitario. No se realiza de rutina en niños, debido a que su precisión no está del todo estudiada en esta cohorte.

En el momento actual, las infecciones por este germen están siendo objetivo de investigaciones constantes en Europa y Australia [141, 142, 143, 144, 145, 146, 147]. Existe controversias sobre el papel de las coinfecciones, su dificultad de diagnóstico, el manejo y detección de los portadores asintomáticos y el sobrediagnóstico realizado con las técnicas de PCR [110]. La literatura es heterogénea y variable en cuanto la patogenia de *M. pneumoniae*.

1.5.3. Neumonía por virus

Por su frecuencia, las infecciones más comúnmente estudiadas son las bacterianas. En cambio, las NAC víricas, pese a su importancia epidemiológica creciente, en los países en vías de desarrollo y en la población infantil, han sido infravaloradas [40]. Se calcula que se producen alrededor de 200 millones de casos de neumonía viral en el mundo al año (la mitad en población infantil), asumiendo que su diagnóstico continúa siendo menor a su incidencia real [149].

Distinguir entre ambas etiologías de la NAC tiene importantes implicaciones. Las variables clínicas, radiológicas y de laboratorio que comúnmente se han utilizado como diferenciadoras son motivos recientes de investigación. Algunos autores han realizado sus aportaciones en diferentes estudios epidemiológicos, llevados a cabo en adultos. Ruiz-González *et al.* [150], concluyeron que las neumonías por virus afectaban a pacientes de mayor edad, cursaban más insidiosamente, y con frecuencia no producían leucocitosis. Johstone *et al.* [151] observaron como dichos pacientes tenían más comorbilidad cardíaca y eran más ancianos; para Ma *et al.* [152] estar institucionalizado era lo que conllevaba un mayor riesgo de neumonía vírica. Liu *et al.* [153] comprobaron que las neumonías por virus producían más tos y menos dolor pleurítico, en cambio para Jennings *et al.* [154] la mialgia fue el síntoma más frecuentemente relacionado con la etiología viral. A pesar de todo ello y según lo publicado recientemente por Viasus *et al.* [155] la predicción de la etiología viral en función de variables clínicas es difícil y a menudo imprecisa.

Estudios recientes que han utilizado la TC torácica destacan que la aparición de infiltrados alveolares localizados no sólo no excluye la etiología vírica, sino que puede ser la forma de inicio de muchas de estas infecciones [156]. La procalcitonina (PCT) puede ser de gran ayuda en la aproximación diagnóstica [157], ya que la producción de PCT depende de la presencia del factor de necrosis tumoral circulante (TNF-alfa). En las infecciones víricas, los macrófagos producen interferón-alfa capaz de inhibir el TNF-alfa, lo que condiciona la no elevación de PCT, sugiriendo el origen viral [158]. A pesar de lo expuesto, no existe una norma para diferenciar la etiología de la neumonía [159].

El campo de las neumonías víricas tiene enorme interés por el impacto en la mortalidad infantil, por su efecto facilitador de infecciones bacterianas (coinfecciones), y por su facilidad de transmisión, lo que las convierte en una amenaza global. En general, causan el 30-67 % de los casos de la NAC en la infancia, especialmente en niños menores de dos años. La prevalencia de la neumonía viral disminuye con la edad.

El VRS se mantiene como el primer agente causal de NAC en niños, y constituye la principal causa de neumonía grave en este grupo de población [140, 160]. Desde que se han popularizado las técnicas de PCR, los rinovirus cada vez se detectan con más frecuencia como agente causal en la neumonía viral infantil [161, 162, 163]. Sin embargo, su papel etiológico continúa estando cuestionado por su frecuente detección en individuos asintomáticos (15 %), si bien pudiera tratarse de verdaderas infecciones subclínicas [164]. Con menos frecuencia se encuentran patógenos identificados en los últimos años, como el MPV y los bocavirus humanos [148]. La prevalencia de neumonía por adenovirus es baja (2-12 %), aunque en ocasiones puede desembocar en una neumonía necrosante.

Estos son los virus relacionados con el desarrollo de neumonía viral en la comunidad, en niños y adultos (Adaptado de Ruuskanen *et al.*) [160].

- Virus respiratorio sincitial.
- Rinovirus.
- Virus de influenza A, B y C.
- Metapneumovirus humano.
- Virus parainfluenza tipo 1, 2, 3 y 4.
- Bocavirus humano.
- Coronavirus tipo 229E, OC43, NL63, HKU1, SARS, MERS-CoV y recientemente SARS-CoV2.
- Adenovirus.
- Enterovirus.
- Virus varicela-zoster, virus Epstein-Barr, herpesvirus humanos 6 y 7.
- Citomegalovirus.
- Hantavirus.
- Parechovirus.
- Mimivirus.
- Virus del sarampión.

El diagnóstico de las neumonías víricas es otro gran punto en controversia. Clásicamente, se basaba en la detección del virus o de los antígenos virales, mediante cultivo o microscopía de inmunofluorescencia (IF), en muestras del tracto respiratorio como son: Aspirado Nasofaríngeo (ANF), lavado broncoalveolar o esputo. Desde hace años se está utilizando la detección de anticuerpos generados en el proceso de la infección vírica; la seroconversión en dos muestras. La introducción de la PCR ha aumentado la capacidad de detectar virus respiratorios, sobre todo con las técnicas en tiempo real [164]. El ANF es el tipo de muestra preferida, especialmente en niños, ya que permite recoger la mezcla de secreciones nasales y retrofaríngeas [165]. Los dispositivos que combinan hisopo de fibra de nylon y contenedor con medio de transporte universal proporcionan un alto rendimiento diagnóstico en todas las edades, comparable a los lavados nasofaríngeos [166, 167].

La PCR es 2-5 veces más sensible que los métodos convencionales para la detección de virus respiratorios [166]. Sin embargo, hay virus difícilmente cultivables (bocavirus), o equívocamente detectables a través de antígeno (parainfluenza o adenovirus), por lo que solo pueden ser adecuadamente identificados por PCR [168, 169, 170]. Se han desarrollado test de identificación estándar, que a través de la PCR acoplada a microarrays, son capaces de determinar simultáneamente más de 15 virus respiratorios diferentes [171]. Estos sistemas son los que se usan con más frecuencia en nuestros hospitales actualmente [172].

El tratamiento antibiótico empírico de la NAC debe iniciarse lo antes posible, puesto que esta medida ha demostrado disminuir la morbimortalidad [173]. Sin embargo, no existen estudios prospectivos sobre la utilidad del uso de antibióticos en neumonías con alto grado de sospecha de origen vírico. La posibilidad de sobreinfección bacteriana o de origen mixto virus-bacteria, la mejor tolerancia a los antibióticos,

y el marco médico-legal del «uso de todos los medios disponibles», hacen difícil la no prescripción de antibióticos ante un cuadro de neumonía. Solo en niños se ha investigado esta disyuntiva de forma prospectiva, en contexto de epidemias de bronquiolitis por VRS; los resultados no apoyaron el uso de antibióticos de forma generalizada [174].

1.5.4. Neumonía mixta

Las infecciones mixtas virales o bacteria-bacteria se identifican en proporción variable. Aproximadamente, entre el 20-30 % de las NAC son causadas por infecciones mixtas virus-bacteria y el neumococo es la bacteria más frecuentemente implicada [30]. Los agentes más frecuentemente involucrados son: *S. pneumoniae*, *S. aureus* y los virus como VRS e influenza A y B. La coinfección viral es frecuente en las NAC que afectan a menores de 3 años y produce neumonías más graves. En el 10-20 % de los casos se detectan 2-3 virus. La coinfección viral-bacteriana se evidencia en el 45 % de las NAC, siendo la combinación más frecuente VRS con neumococo, seguida del virus de influenza con *S. aureus*.

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 [47]. Hay evidencias de que la coinfección del virus de influenza y *S. aureus* incrementa la gravedad de la enfermedad y también se ha demostrado sinergia entre el virus de influenza y neumococo por múltiples mecanismos patogénicos [48]. Cabe destacar que la coinfección virus de influenza y *S. aureus* productor de leucocidina Pantón Valentine causa neumonías necrotizantes de elevada mortalidad [49].

La valoración de las coinfecciones virales y su relación con la gravedad del proceso es un tema difícil de evaluar y en el que existen discrepancias. No obstante, parece existir una relación entre la gravedad de la enfermedad, la coinfección y la carga viral. Probablemente, esté también sujeto a factores medioambientales, genéticos e incluso de cada tipo de coinfección, según las distintas asociaciones virales que puedan producirse [50].

En muchas ocasiones tienen lugar infecciones coexistentes de bacterias y virus respiratorios, o de dos virus diferentes. La hipótesis más aceptada es que primero se produciría la infección viral, seguida de la bacteriana. La activación por parte del virus de moléculas proinflamatorias tales como la interleucina 10, produciría la atracción de un gran número de neutrófilos y macrófagos hacia el pulmón; la llegada de estas citoquinas amplificaría la respuesta inmune, causando daño inflamatorio e impidiendo el correcto aclaramiento bacteriano [40]. Esta sobreinfección empeoraría el pronóstico de la infección viral original. Así, las investigaciones sobre las pandemias gripales de 1918, 1957 y 1968, indican que la mayoría de las muertes durante estos episodios se habrían producido debido a una infección bacteriana secundaria [175].

En los pacientes con la infección por H1N1 pandémica del 2009, se produjo una infección bacteriana secundaria en el 4-24 % de los casos [176, 177]. Por el contrario, en infecciones por otros virus, en particular por virus de influenza aviar H5N1, la neumonía asociada parece ser producida (más frecuentemente) por la acción viral directa [178].

En la práctica clínica, este tipo de coinfección es particularmente frecuente en niños (hasta en el 45 % de los casos de NAC), fundamentalmente por neumococo [179, 180, 181, 182], lo que puede condicionar una mayor gravedad [202]. También parece frecuente la aparición de *M. pneumoniae* y varias especies de *Chlamydomphila*; la coinfección de 2-3 virus simultáneamente tampoco es excepcional [184].

Respecto a la morbilidad de este tipo de coinfección, existen datos contradictorios. Según Hong [184] estas infecciones no serían más graves que las puramente bacterianas, y afectarían a pacientes mayores y con neumopatías crónicas. En cambio, para Johansson *et al.* [185] y para Seki *et al.* [186] este tipo de neumonías tendrían mayor puntuación en las escalas de gravedad y peor evolución.

1.6. Diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad

A pesar de la alta frecuencia e importancia de la neumonía en la infancia, no contamos con criterios estándar para su diagnóstico. Aunque numerosos autores apoyen y a menudo recurran a la radiografía de tórax, como la prueba de referencia [10, 33, 206], hay escasa evidencia con respecto a su capacidad para identificar la neumonía, diferenciar la enfermedad vírica de la bacteriana y predecir el curso clínico.

La gran mayoría de los estudios existentes en la literatura, tanto en niños como en adultos, que han evaluado la validez de los signos y síntomas en NAC, ha tomado como referencia estándar la radiografía de tórax [188, 189, 190, 191, 192], a pesar de que la verdadera prueba estándar sería un aspirado a través de broncoscopia de secreciones broncoalveolares o pulmonares, técnica demasiado invasiva para su uso rutinario [43].

Así, algunas guías recomiendan basar el diagnóstico en criterios clínicos, sin recurrir a la radiografía en niños que no requieren ingreso hospitalario.

1.6.1. Métodos de imagen

La **RxT** es el patrón oro para establecer el diagnóstico de neumonía, sin embargo, no debe utilizarse de forma rutinaria para confirmar el diagnóstico de NAC no complicada cuyo tratamiento se puede realizar de forma ambulatoria [1, 26, 43]. Se ha comprobado que, ante un buen diagnóstico clínico, su realización no modifica las decisiones terapéuticas a posteriori ni mejora los resultados clínicos [193], en cambio, predispone a mayor prescripción de antibióticos por la interpretación errónea de algunas imágenes. Está indicada ante:

- Dudas en el diagnóstico.
- Ingreso hospitalario.
- Afectación general grave o sospecha de complicaciones (derrame pleural ...).
- Episodios previos de neumonías.
- Neumonía prolongada y escasa respuesta al tratamiento.
- Interés para estudios epidemiológicos.
- Exclusión de neumonía en niños de 3 a 36 meses con fiebre $>39^{\circ}\text{C}$ y leucocitosis $>20.000/\text{mm}^3$ o en niños mayores con tos y leucocitos $>15.000/\text{mm}^3$ [194, 195].

Debe realizarse con estándares técnicos adecuados, incidiendo expresamente en la correcta colimación y la dosis de radiación adecuada a la edad del paciente. La proyección utilizada habitualmente en pediatría es antero-posterior, dado que el diámetro frontal del tórax pediátrico no magnifica las estructuras y de este modo se consigue una mayor inmovilización y grado de inspiración [196]. En pacientes mayores puede usarse la proyección postero-anterior para minimizar la silueta cardiaca.

En pediatría, es poco frecuente realizar la proyección lateral, ya que aumenta la dosis de radiación y no proporciona más información. Puede justificarse en los casos en que la proyección AP no sea concluyente, existan dudas diagnósticas o se sospechen adenopatías.

La guía americana de la IDSA sugiere el uso de las proyecciones póstero-anteriores y laterales para todos los niños hospitalizados por NAC; en cambio la sociedad británica de neumología recomienda únicamente la proyección frontal [26, 43].

Existen fundamentalmente dos patrones radiológicos de neumonías (alveolar e intersticial), y aunque clásicamente cada uno se ha relacionado con un tipo de infección (bacteriana o vírica), ninguno es patognomónico de una etiología concreta [1, 2].

El *patrón alveolar*, atribuido a etiología bacteriana, se caracteriza por consolidación lobar o segmentaria con o sin broncograma aéreo. Sin embargo, la consolidación lobar o segmentaria también se ha observado en lactantes <6 meses infectados por VRS. El derrame pleural (DP) es el parámetro que con más frecuencia se asocia a neumonía bacteriana [65, 66, 67]. La consolidación segmentaria es un signo específico de neumonía bacteriana, pero le falta especificidad [75, 197], siendo en ocasiones difícil de distinguir de atelectasia producidas en el 25 % de las bronquiolitis [198, 199, 200].

El *patrón intersticial* se caracteriza por infiltrados parahiliares bilaterales, difusos e irregulares, atrapamiento aéreo, engrosamiento peribronquial y/o atelectasias segmentarias o subsegmentarias por tapones mucosos que se confunden con frecuencia con opacidades sugestivas de origen bacteriano y predisponen al uso de antibióticos. Puede observarse en neumonías víricas, así como en las provocadas por *M. pneumoniae*, *Chl. pneumoniae* y *Legionella*, aunque estos últimos microorganismos se pueden presentar con cualquiera de los dos patrones o incluso un patrón mixto.

La presentación radiográfica *mixta*, combinando características de los anteriores patrones, es también una forma, no infrecuente, de presentación de las NAC.

De este modo, la RxT no tiene suficiente sensibilidad para establecer la etiología [101]. La edad del niño es el parámetro que más se correlaciona con el agente causal. Así, en niños >5 años la probabilidad de neumonía bacteriana es 20 veces mayor que la vírica (OR: 20,3; IC 95: 2,1 a 195,8) [201].

La ecografía es la siguiente prueba diagnóstica que se debe realizar siempre ante la sospecha de DP. Sirve para confirmar su existencia, proporciona información superior a la TC en cuanto a la naturaleza del derrame, determina su cuantía, valora el diagnóstico de empiema mediante la vascularización pleural, la movilidad del hemidiafragma adyacente a la condensación y localiza el punto de punción, si es necesario. La ecografía también aporta datos, junto a la ecografía Doppler color, sobre el parénquima: broncograma (distorsionado o preservado), homogeneidad o heterogeneidad de la condensación, zonas avasculares o de ecogenicidad disminuida por necrosis, áreas murales vascularizadas en relación con abscesificación [202, 203].

Es una técnica incruenta y puede realizarse sin molestias para el paciente. Por ello está siendo objetivo de numerosos estudios sobre su eficacia en los servicios de urgencias y de AP y probablemente sea, en el futuro, una herramienta muy importante en AP para el diagnóstico y control evolutivo de estas entidades [204, 205, 206, 207].

La TC preferentemente con contraste intravenoso, es la tercera prueba diagnóstica en orden de realización [208]. Existe cierta controversia en su uso; hay guías que la recomiendan en determinadas situaciones [203, 209], así como otras no la aconsejan como estudio de rutina [202]. La radiación que provoca es importante y eleva el coste del estudio, por lo que debe realizarse con unas indicaciones precisas [202, 210].

La fibrobroncoscopia (FB) no es una técnica de aplicación rutinaria en la NAC, ya que la mayoría seguirá un curso favorable. Está reservada a los casos graves, evolución tórpida que presentan anomalías radiológicas persistentes o en casos de neumonías recurrentes en la misma localización. También está indicada en pacientes inmunodeprimidos en los que, cuando no hay una respuesta adecuada al tratamiento inicial, es preciso investigar y tratar de averiguar cuál es el agente causal [73].

Globalmente, las indicaciones de la FB en pediatría están bastante bien establecidas [2, 211]. Cuando se utiliza, como en el caso de las NAC, para fines diagnósticos, se asocia al lavado broncoalveolar (LBA), permitiendo de esa forma, la obtención de muestras para su análisis. La sensibilidad y la especificidad de la técnica de lavado broncoalveolar varían en función del microorganismo causal, de la técnica empleada y del grado de inmunodepresión del niño.

El aislamiento de algunos gérmenes permite asumir que son responsables etiológicos de la neumonía, como es el caso de *Mycobacterium tuberculosis*, VRS, virus de influenza o *M. pneumoniae*, pero el aislamiento de otros puede significar, únicamente, su presencia como comensal o contaminantes de las

vías aéreas. En estos casos se requieren técnicas adicionales, como cultivos cuantitativos (deben efectuarse recuentos de colonias, considerando positivas las muestras con $>10^4$ /ml) y biopsia bronquial para el correspondiente estudio citológico.

1.6.2. Pruebas de laboratorio

Sería importante distinguir entre la etiología bacteriana y la viral para no utilizar antibióticos de forma innecesaria. Por ello, las pruebas inespecíficas y los reactantes de fase aguda para conocer la etiología y/o la gravedad de las NAC son motivo de numerosas investigaciones. El recuento de leucocitos, la proteína C reactiva (PCR), VSG, PCT y las interleucinas (IL) son de utilidad limitada si se utilizan de forma aislada, pero su empleo conjunto, podría ser de ayuda para una aproximación diagnóstica [28, 212].

- Recuento de leucocitos: aporta poca información para establecer la etiología de la neumonía. Se ha dicho que la leucocitosis ($>15.000/\text{mm}^3$) con desviación a la izquierda sugiere una etiología bacteriana [28, 52, 101]; sin embargo, estos hallazgos no son específicos y pueden aparecer también en otro tipo de neumonías [213] y faltar en algunas neumonías bacterianas. El valor del número de neutrófilos como marcador de infección bacteriana tiene una especificidad discreta y sólo valores muy elevados permitirían una cierta predicción [214]. Es sólo información complementaria junto con otros datos del paciente, pero no debe solicitarse de rutina en AP.

- PCR: aunque está elevada en un gran número de procesos inflamatorios, su utilidad para el diagnóstico etiológico de las NAC es limitada [212]. En un metaanálisis en el que se analizaron 8 estudios que aglutinaban a 1.230 niños [215] se comprobó que un valor de PCR superior a 35-60 mg/l se asociaba a etiología bacteriana (OR: 2,6; IC 95: 1,2 a 5,6), pero estas cifras tenían un VPP de sólo un 64 %. En la serie de Virkki *et al.* [216] se propuso una cifra superior a 80 mg/mL como indicadora de probable etiología bacteriana (especificidad del 72 % pero sensibilidad del 52 %).

En niños hospitalizados por NAC, la PCR está más elevada en las NAC bacterianas. A partir de 60 mg/l, la sensibilidad era del 88 %, con una especificidad del 44 % [217]. No todos los autores están de acuerdo con esta afirmación y no encuentran diferencias de la PCR entre las NAC neumocócicas (26,8 mg/l), por *M. pneumoniae* / *Chl. pneumoniae* (31,8 mg/l), virales (26,1 mg/l) y las de etiología desconocida (24,9 mg/l) [218].

En una revisión sistemática en 2005, Van der Meer *et al.* [219] encuentra que la PCR no tiene suficiente especificidad y sensibilidad como para orientar la etiología. Por lo tanto, aunque la PCR no está indicada de forma rutinaria en el manejo de las NAC no complicadas, una cifra superior a 60 mg/l podría orientar hacia una etiología bacteriana [217].

- VSG: es un mal marcador de inflamación e infección aguda por su lento ascenso y por su escasa sensibilidad y especificidad para diferenciar entre etiología bacteriana y viral. Solo aumentos por encima de 100 mm/h tienen utilidad como marcador de infección bacteriana.
- PCT: la cifra normal en individuos sanos es $<0,1$ ng/ml [198, 212]. Distintos estudios realizados en niños observan que la elevación de la PCT se relaciona con etiología bacteriana de las NAC [29] y en un trabajo publicado en España, una PCT superior o igual a 2 ng/ml se asociaba a neumonía bacteriana con un elevado VPP y especificidad mientras que niveles inferiores a 0,5 ng/ml orientaban hacia una neumonía de etiología no bacteriana [220].

En un estudio realizado en niños hospitalizados con NAC, la edad >5 años y la PCT >1 ng/ml fueron los únicos predictores independientes de etiología bacteriana, aunque no fueron útiles para distinguir entre neumonía neumocócica y neumonía atípica [201] datos que se confirman en otras

publicaciones [198, 221, 222]. La PCT fue mejor marcador que la PCR o la VSG para el diagnóstico de neumonía bacteriana [221], sin embargo, su utilidad como parámetro predictivo todavía no ha sido bien documentada [52, 223, 224].

Se ha intentado valorar el rendimiento de la PCT como criterio orientativo para el inicio de la antibioterapia en las NAC. El estudio ProCAP, realizado con 302 pacientes adultos con NAC para valorar la utilidad de una terapia guiada por PCT, demostró que el grupo al que se aplicó dicho protocolo recibió menos antibióticos (85 vs. 99 %) y además tuvo un 55 % menos días de tratamiento (5 vs. 12) que el grupo estándar [225]. Una cifra superior a 0,5 ng/ml es muy sugestiva de infección bacteriana, por lo que podría ser aconsejable el inicio de antibioterapia [211]. Se ha analizado la utilidad de la PCT para valorar la gravedad de la NAC en niños [201], confirmándose que a mayor elevación de la PCT mayor gravedad de la NAC, sin encontrar una relación entre cifra de PCT y etiología de la misma.

En resumen, cifras de PCT superiores 2 ng/ml tienen una especificidad del 80 % como predictores de NAC de etiología bacteriana [201, 223]. Cuanto más elevada esté la PCT, mayor posibilidad de gravedad de la NAC [201, 101].

- Interleucina 6: Michelow *et al.* [28] investigó un panel de 15 citoquinas en 55 pacientes con NAC. Cuarenta y tres niños tuvieron un diagnóstico etiológico y, de todas ellas, la IL-6 fue la única que estaba asociada significativamente al aumento de los leucocitos, a niveles elevados de PCT y a consolidación en la RxT; sin embargo, no hubo ninguna correlación con la etiología. En el estudio realizado por Toikka *et al.* [223] en 126 niños hospitalizados por NAC, se midieron los niveles de PCR, PCT e IL-6, y se compararon con el diagnóstico final y se vio que la PCR y la PCT estaban elevadas de forma significativa en el grupo de etiología bacteriana (96 mg/l y 2,09 ng/ml) frente a la etiología viral (54 mg/l y 0,56 ng/ml), pero la diferencia en el valor de la IL-6 no fue significativa. En la actualidad, al no ser accesible de forma rutinaria, en la mayoría de los centros, no se recomienda su uso.

En resumen, la mayoría de los biomarcadores tiene un papel limitado en las NAC para distinguir entre etiología bacteriana o viral si los utilizamos de forma aislada, pero si todos, o la mayoría de estos marcadores están elevados, la etiología bacteriana es muy probable.

- Mantoux: se debe realizar ante una neumonía que no se resuelve o cuando exista sospecha clínica o epidemiológica por historia de exposición a tuberculosis [226]. En nuestro medio no se indica de rutina ante cualquier neumonía, pero cada vez más se deben tener en cuenta, en los ambientes de marginación, por los viajes y movimientos migratorios de población de áreas con alta prevalencia de tuberculosis [1].

1.6.3. Técnicas microbiológicas

Permiten identificar y caracterizar el agente etiológico de la NAC. Sin embargo, debido a su escasa sensibilidad, dificultad en obtener una muestra adecuada y la escasa relación coste/beneficio, no se recomienda realizarlos de forma rutinaria. En cambio, en los niños que requieren ingreso hospitalario o en aquellos que presenten alguna complicación, sí es importante intentar llegar a un diagnóstico etiológico [1, 2, 61]:

- Pacientes hospitalizados con neumonía moderada-grave, que cursen con agravamiento progresivo.
- Niños inmunodeprimidos o sometidos a tratamientos inmunosupresores.
- Brotes epidémicos, en domicilios o instituciones.

- Estudios epidemiológicos.

A continuación se enumeran las diferentes técnicas microbiológicas disponibles para el diagnóstico de la NAC:

- Hemocultivo: el diagnóstico etiológico de seguridad solo lo da el aislamiento de un microorganismo patógeno en un líquido estéril (sangre y líquido pleural) y se consigue en pocos casos [101, 227]. Dado que la neumonía neumocócica no suele cursar con bacteriemia, la tasa de hemocultivos positivos es menor del 10 %, por lo que su rendimiento es muy escaso [228, 229]. En niños no hospitalizados con NAC la razón de probabilidad positiva (RPP) sería menor al 3 % [230, 231]. Sin embargo, la guía americana de la IDSA [43] recomienda la realización de hemocultivo en niños con NAC complicada moderada-severa que están hospitalizados.
- Líquido pleural: el cultivo del líquido pleural es con frecuencia negativo ya que cuando se obtiene la muestra, el paciente suele haber recibido tratamiento antibiótico previo. Su rendimiento es superior en caso de empiema.
- Cultivo bacteriano nasofaríngeo: no proporciona ninguna información ya que la presencia de bacterias en la nasofaringe no se correlaciona con la etiología de la infección de la vía aérea inferior, pudiendo ser portadores o flora habitual nasofaríngea [23].
- Detección de antígenos bacterianos: la detección de antígeno de neumococo en orina no es útil para el diagnóstico diferencial de la neumonía neumocócica en los niños debido a que el test puede ser falsamente positivo en los portadores de *S. pneumoniae* (pueden alcanzar el 30-35 % de los niños) y en los que han recibido recientemente la vacunación antineumocócica [232]. Puede tener cierta utilidad como predictor negativo de infección neumocócica en el niño mayor.
Sin embargo, su detección en líquido pleural puede alcanzar una sensibilidad y una especificidad mayor del 90 %, pudiendo llegar a confirmar el diagnóstico [233, 234]. La detección del antígeno soluble de *Legionella* tipo 1 en orina tiene una sensibilidad (60-90 %) y especificidad elevadas (99 %), y está indicada en brotes epidémicos o en neumonías graves [43].
- Detección de antígenos virales respiratorios: se basan en la utilización de anticuerpos monoclonales dirigidos frente a distintos antígenos virales. Los test de IF permiten obtener resultados en el día, aunque se requiere un microscopio de fluorescencia y personal entrenado [230]. Por otro lado, el EIA es la base de los test rápidos de gripe y del VRS, con una sensibilidad entre el 60 y el 80 %, y una especificidad >90 %, ofreciendo el resultado en unos 15 minutos, con un rendimiento máximo durante el pico epidémico de la enfermedad.
- Técnicas moleculares de diagnóstico rápido: Incrementan significativamente la sensibilidad del diagnóstico microbiológico en muestras de sangre o líquido pleural [178] diferenciando en el caso de *S. pneumoniae* los distintos serotipos implicados [234, 235]. Sólo son útiles en pacientes cuya neumonía curse con bacteriemia o derrame pleural y por tanto hospitalizados.

Las técnicas moleculares han permitido también reevaluar el papel de los virus respiratorios como agentes causales de NAC en el niño y su papel en las coinfecciones con bacterias [236]. Destacan por su sencillez y versatilidad las pruebas de PCR multiplex o las basadas en *microchips arrays*, que pueden llegar a identificar más de 10 patógenos virales en pocas horas.

El caso de las infecciones por bacterias atípicas ya ha sido tratado de forma individual en el apartado anterior, ya que, a pesar de la aparición de técnicas basadas en la PCR, el diagnóstico serológico sigue siendo fundamental. En el caso de *M. pneumoniae*, se realiza fundamentalmente por técnicas de ELISA,

cuya principal limitación radica en que en la reinfección no hay respuesta de Ig M, sino una rápida elevación de Ig G. Además, la Ig M puede persistir elevada durante meses o años, de modo que en el niño la detección de Ig M puede no corresponder a una infección reciente, y dar lugar a un gran número de falsos positivos. Por ello, en la primoinfección las técnicas de detección de Ig M tienen una buena sensibilidad y especificidad, mientras que en las reinfecciones la falta de detección de Ig M específica no permite descartar una infección aguda por *M. pneumoniae*.

En muchas ocasiones, en la infección aguda, la Ig M no se positiviza hasta los 10-14 días del inicio de los síntomas, por lo que habría que repetir la técnica ante la sospecha, fundamentalmente en pacientes con síntomas extrapulmonares [113].

En el caso de las dos especies del nuevo género *Chlamydophila*, compuesto por *Chl. pneumoniae* y *Chl. psittaci*, la microinmunofluorescencia es la única técnica recomendada en la actualidad para su diagnóstico.

Por todo lo anteriormente descrito, a excepción de los estudios microbiológicos específicos en donde se aísla el microorganismo, no existen hallazgos clínicos, radiológicos o de laboratorio con suficiente sensibilidad y especificidad para diferenciar la neumonía vírica de la bacteriana [1, 30].

1.7. Tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad

1.7.1. Tratamiento sintomático

En general se trata de medidas encaminadas a tratar la fiebre, prevenir la deshidratación y explicar diferentes signos de deterioro ante los que deben consultar.

- Tratamiento sintomático de la fiebre y dolor si existen: Paracetamol (10-15 mg/Kg/dosis) o Ibuprofeno (5-10 mg/Kg/dosis).
- No hay suficientes estudios que apoyen que los mucolíticos y los antitusígenos sean beneficiosos, y de forma teórica se recomienda que se eviten las medicaciones con codeína o con antihistamínicos en los niños pequeños [3, 237].
- Ofrecer líquidos y no forzar la alimentación sólida (la fiebre y el trabajo respiratorio aumentan los requerimientos de líquidos). El modo ideal de aportarlos es por vía oral, en pequeñas cantidades y de forma frecuente.
- Postura semiincorporada.
- Precauciones para evitar la transmisión.
- Las maniobras de fisioterapia respiratoria no son beneficiosas y no se recomiendan en la actualidad.

1.7.2. Tratamiento antibiótico

Se basa en la etiología más probable en función de la edad, de los datos clínicos, radiológicos y posible sensibilidad a los antimicrobianos de los patógenos más prevalentes a nivel local. La edad y la gravedad serían los principales parámetros en los que apoyar el tratamiento empírico inicial.

Ante la sospecha clínica de neumonía y la dificultad de dicho diagnóstico etiológico, la práctica habitual es la de prescribir tratamiento antibiótico empírico a todos los niños. Sin embargo, una inadecuada prescripción constituye uno de los problemas más importantes ya que conduce a un aumento de las resistencias antimicrobianas.

Actualmente España no solo es uno de los países de Europa con mayor consumo de antibióticos, sino que la mayoría de los antibióticos utilizados como primera elección son de mayor espectro que el de los países que consumen menos. En nuestro país, la tasa de consumo por niño y año es alrededor de 3,5 veces mayor que la descrita en Noruega donde además los antibióticos más prescritos de primera elección son antibióticos de reducido espectro como penicilina o amoxicilina (64,8 %), a diferencia de España que es amoxicilina-clavulánico (35,1 %) [238]. En cambio, en la comunidad autónoma de Aragón encontramos datos similares a los niños noruegos, siendo amoxicilina con diferencia la más prescrita (59,3 %).

De este modo, el manejo inicial de la NAC podría ser:

- En niños menores a 2 años, con manifestaciones clínicas leves de vías respiratorias inferiores y el antecedente de una inmunización correcta para su edad frente a *H. influenzae* tipo b y *S. pneumoniae* la infección vírica es lo más frecuente y únicamente se tratará con antibiótico si existe sospecha de sobreinfección bacteriana o si el paciente muestra signos de gravedad (fiebre elevada, afectación estado general, ...) [239].
- En niños menores de 5 años y mayores de 2 años correctamente vacunados, si se sospecha etiología bacteriana, el neumococo es el más probable y amoxicilina oral el antibiótico de elección. La dosis recomendada es 80-90 mg/kg/día, cada 8 horas (máximo 2 g cada 8 horas) durante 7 días. En un ensayo clínico publicado recientemente, los autores no encuentran diferencias en la evolución de la neumonía en niños de 6-59 meses, tratados con amoxicilina oral a nivel extrahospitalario, cuando se compara con pautas más cortas de tratamiento (5 días frente a 10 días) [240]. Es posible que en un futuro no muy lejano podamos recomendar 5 días de tratamiento en función de la evolución del paciente, tal y como se hace ya en el adulto inmunocompetente, no obstante, se necesitan más estudios para aconsejar esta pauta de forma generalizada.
- En mayores de 5 años si se sospecha *S. pneumoniae*, amoxicilina sigue siendo de elección con la misma pauta. En caso de sospechar neumonía por *M. pneumoniae* o *Chl. pneumoniae*, el tratamiento de elección son los macrólidos por vía oral. Claritromicina a dosis de 15 mg/Kg/día, cada 12 horas (máximo 1 g/día) durante 7 días y azitromicina 10 mg/Kg/día, cada 24 h (máximo 500 mg/día) durante 3 días, son los más empleados. La dosis de azitromicina distribuida en 5 días (10 mg/Kg el primer día y 5 mg/Kg los 4 días restantes) no aporta ninguna ventaja a la pauta de 3 días [1].

Los antibióticos administrados por vía oral son seguros y efectivos incluso para los casos de NAC grave [26, 241, 242]. El tratamiento intravenoso debería usarse en niños hospitalizados en los casos de intolerancia oral, septicemia o neumonía complicada, pero se sustituirá por su equivalente oral cuando la evolución sea satisfactoria, el niño se encuentre afebril y tolere la medicación oral.

En AP existen una serie de ventajas que facilitan tomar esta actitud, ya que el pediatra conoce habitualmente al paciente y su familia, lo que le permite valorar la capacidad de autocontrol de esta y unido a la accesibilidad a la consulta favorece el seguimiento preciso del paciente.

Tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad típica.

Si se decidiera iniciar tratamiento antibiótico ambulatorio, teniendo en cuenta que la mayoría son causadas por neumococo y que, actualmente, casi todos ellos son sensibles a penicilina y amoxicilina [243], el antibiótico de elección es la amoxicilina por vía oral, a dosis de 80-90 mg/kg/día, cada 8 horas. Esta recomendación coincide con la de las guías internacionales actuales [1, 3, 26, 239, 244]. La dosis máxima recomendada, según la ficha técnica, es de 2 gramos cada 8 horas, dada la buena tolerancia de este antibiótico. Existe cierta discusión en cuanto a la dosis comentada.

Aunque en la mayoría de casos es probable que fuera suficiente dosis de 40-50 mg/Kg/día (dadas las menores tasas de resistencias actuales y su buena absorción y penetrancia a nivel pulmonar), se siguen recomendando dosis altas por los siguientes motivos [3]: dosis menores favorecen la reaparición de resistencias; podría haber infradosificación en caso de que se asocien vómitos; unificar la dosificación para todas las infecciones neumocócicas, con el fin de disminuir los errores de prescripción.

El empleo de ácido-clavulánico junto a amoxicilina en el niño con NAC típica, sin enfermedad de base y bien vacunado frente a *H. influenzae* tipo b, no está justificado si se piensa en una probable etiología neumocócica, ya que las resistencias de *S. pneumoniae* no obedecen a la producción de betalactamasas. Además, su utilización se asocia, con relativa frecuencia, a sintomatología gastrointestinal, sobre todo diarrea, que puede disminuir la absorción de la amoxicilina. A esto se añaden existen alertas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) sobre hepatotoxicidad del ácido clavulánico.

Los macrólidos no deben emplearse para el tratamiento de la NAC con características típicas, por múltiples motivos, entre los que destacan las resistencias actuales del *S. pneumoniae* a estos antibióticos y el riesgo de bacteriemia en estos pacientes [245]. La duración recomendada del tratamiento en un paciente con NAC típica sin complicaciones es de 7 días. Existen diversos metaanálisis, basados fundamentalmente en ensayos realizados en países con recursos escasos, en los que se concluye que 3 días de amoxicilina por vía oral son suficientes como tratamiento ambulatorio en niños de 2 a 59 meses con NAC. Esta estrategia, aunque reduce costes [246, 247], se asocia a una tasa apreciable de fallos terapéuticos, por lo que no debe aplicarse en nuestro medio.

Por lo tanto, en cuanto a su respuesta al tratamiento antibiótico empírico, amoxicilina sigue siendo el de elección para utilizarlo de forma ambulatoria en neumonías con cepas de neumococo que presentan una CMI menor o igual a 2 mcg/mL. Como posibles alternativas orales, tendríamos: cefuroxima, cefprozil y levofloxacino. Clindamicina o levofloxacino se reserva para pacientes con hipersensibilidad severa a beta lactámicos. Ampicilina o penicilina serían la referencia para el tratamiento parenteral para cepas con una CMI menores o igual a 2 mcg/mL, en cambio, ceftriaxona o cefotaxima se utilizarían con CMI mayores a 2 mcg/mL. La resistencia a estos dos antibióticos está disminuyendo acorde a la disminución del serotipo 19 A [101].

Tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad atípica.

En el caso de NAC atípica, en menores de 4-5 años, habitualmente la etiología va a ser viral, por lo que no se prescribirán antibióticos. En mayores de 4-5 años, en los que la etiología por *M. pneumoniae* es más frecuente (hasta el 40 % de las NAC en este grupo etario) y, en menor medida, por *Chl. pneumoniae*, se recomienda el empleo de macrólidos por vía oral [1, 26, 43, 248] aunque no existe evidencia clara de su rendimiento en la curación clínica de esta enfermedad en niños [249, 250]. La eritromicina está claramente en desuso por sus efectos adversos gastrointestinales y complicada posología.

Sin embargo, datos más actuales muestran controversias en cuanto al tratamiento de *M. pneumoniae* con macrólidos. Una revisión realizada por la Cochrane concluyó una evidencia escasa sobre el uso de antibiótico en infecciones por *M. pneumoniae* en niños [141]. De este modo, los beneficios del tratamiento antibiótico con *M. pneumoniae* en niños no ha sido estudiado adecuadamente [250]. Los trabajos encontrados hasta el momento, son limitados y no son concluyentes [251], la mayoría son investigaciones in vitro y un ensayo clínico aleatorizado en reclutas militares [250, 251, 252, 253, 254].

En 2104 una revisión sistemática de 17 estudios (4.294 pacientes) mostró una escasa evidencia sobre el tratamiento antibiótico frente infecciones de TRI por *M. pneumoniae*, incluso en la mejoría de los síntomas [250]. Existen limitaciones en la heterogeneidad de la población, métodos diagnósticos, medidas, información obtenida sobre los síntomas o las coinfecciones incluidas [250, 255].

A pesar de todo ello, en la mayoría de las guías se continúa recomendando macrólidos, siendo la

resistencia a macrólidos un problema mundial en aumento. Se han identificado resistencia de *M. pneumoniae* frente macrólidos en Asia (el más elevado), Francia, Italia, Israel y EEUU, pudiendo alcanzar una tasa de 3,5 a 13,2 % [268, 269, 270].

Capítulo 2

Justificación

La incidencia global de neumonía en los países desarrollados es elevada, oscila entre 10 y 45 casos nuevos/1.000 niños/año y afecta sobre todo a los menores de 5 años (30-45 casos/1.000 niños/año). Constituye la principal causa de morbilidad y mortalidad de origen infeccioso en países en vías de desarrollo [1, 256]. La mortalidad por NAC puede oscilar del 1 al 5 % en los pacientes pediátricos ambulatorios, del 5,7 al 14 % en los pacientes hospitalizados y del 34 al 50 % en los ingresados en unidades de cuidados intensivos [257]. Se estima que es responsable de 704.000 muertes en menores de 5 años, siendo el neumococo el responsable del 55 % de muertes por neumonía en todas las edades, alcanzando la cifra de 1.517.388 [258, 259, 260, 261].

En España, en el año 2018, se produjeron 9 fallecimientos por neumonía en menores de 15 años, representando el 0,55 % de todas las muertes en ese rango de edad; con un mantenimiento de las defunciones respecto al año anterior, según datos del Instituto Nacional de Estadística [262].

A pesar de su elevada morbimortalidad no existe un diagnóstico aceptado y estandarizado de forma universal [188]. Existe escasa evidencia de la capacidad que tiene la radiografía de tórax para poder diferenciar la neumonía vírica de la bacteriana y poder predecir el curso clínico en niños [16, 26, 43].

Por ello, el diagnóstico incierto de NAC en niños, ha contribuido a un sobreuso de antibióticos en niños con infecciones respiratorias víricas y el uso innecesario de antibióticos de amplio espectro [16, 263, 264].

Según la Base de Datos Clínicos de Atención Primaria (BDCAP) [265], la patología respiratoria constituye la principal enfermedad infecciosa en niños y principal motivo de consulta en atención primaria, llegando a suponer el 75 % de las prescripciones antibióticas en pediatría de AP que en ocasiones no están bien indicadas [16, 266, 267]. La neumonía como motivo de consulta de AP supone alrededor de 14,17 episodios/1.000 niños/año.

El 18,20 % de las prescripciones antibióticas en nuestro país hacen referencia a infecciones respiratorias de vías altas (IRVA) [16, 46, 266, 267]. En España, amoxicilina es el primer antibiótico recomendado como primera línea, sin embargo, hasta un 25 % de los niños, recibe tratamiento de amplio espectro como primera elección [244, 265, 267, 270]. De ahí la importancia de reconocer y estandarizar métodos diagnósticos que limiten el uso innecesario de antibióticos.

A pesar de las controversias, las guías de referencia más actualizadas [1, 26, 43], continúan considerando la radiografía de tórax como la prueba diagnóstica de referencia, sin ser necesaria realizarla de rutina, en casos de NAC tratadas de forma ambulatoria [188, 216].

La etiología, presentación clínica y evolución de la NAC en la edad pediátrica han sufrido, en la última década, una serie de variaciones importantes, relacionadas con la introducción de vacunas frente a patógenos involucrados en su etiología, el mejor uso de los antibióticos y otros factores epidemiológicos que obligan a replantear su abordaje terapéutico.

El principal agente implicado en neumonías bacterianas se presupone que es *S. pneumoniae*, sin embargo, únicamente un 10 % de los niños presenta bacteriemia, sin existir otros métodos no invasivos y

eficaces para su diagnóstico [2]. En España se conocen datos de enfermedad invasora por *S. pneumoniae* en el ámbito hospitalario, pero la incidencia exacta de neumonía es difícil de establecer ya que la mayoría son NAC que se resuelven en AP, sin necesidad de hospitalización. Los últimos datos publicados del ámbito extrahospitalario cifran su incidencia en 36-39 casos/1.000 niños menores de 5-6 años y 11-16 casos/1.000 en mayores de 6 años [58].

Las coinfecciones en pediatría son, además frecuentes, especialmente en niños pequeños, pudiendo abarcar el 23-35 % de las neumonías [57, 61, 183, 258]. Estos estudios referenciados, muestran una gran variabilidad de los agentes etiológicos, sujetos a cambios estacionales, geográficos y factores raciales, evidenciando que son necesarios más estudios prospectivos sobre la etiología en niños con NAC atendidos de forma ambulatoria.

En el paciente pediátrico sigue siendo limitado el diagnóstico etiológico de la neumonía aguda y sobre todo en AP, por lo que el diagnóstico clínico es la clave para su tratamiento empírico. Sin embargo, las recientes tasas de resistencias de *S. pneumoniae* a macrólidos, hace relevante distinguir el agente implicado. Excepto los estudios microbiológicos específicos en donde se aísla el microorganismo, no existen hallazgos clínicos, radiológicos o de laboratorio con suficiente sensibilidad y especificidad para diferenciar la neumonía bacteriana, atípica o vírica. En aquellos centros donde se disponen de una amplia batería de pruebas, se logra detectar el agente causal hasta en un 85 % [2, 58]. De este modo, según los signos y síntomas clínicos, es difícil diferenciar entre neumonía bacteriana y viral, o entre neumonía típica y atípica. Esta diferenciación, que puede ser relativamente fácil en niños mayores y adolescentes, es cada vez más difícil en lactantes y niños preescolares [201]. Además, la radiografía de tórax no tiene suficiente sensibilidad para establecer la etiología causal de la neumonía.

Existen escasos estudios prospectivos que han conseguido demostrar la etiología de la neumonía en un 40-85 % [4, 5, 9, 51]. En ausencia de pruebas diagnósticas eficaces y disponibles, nos preguntamos si existen datos clínico-radiológicos que nos puedan orientar al diagnóstico etiológico al fin de adecuar el tratamiento antibiótico.

Son múltiples las guías de práctica clínica elaboradas para el manejo de la neumonía en pediatría [1, 2, 3, 6, 43], existiendo controversias y gran variabilidad en sus propuestas de manejo terapéutico que están sujetas a los cambios en la etiología (con aparición de cepas multirresistentes de *S. pneumoniae*), presentación clínica (cada vez menos patognomónica), evolución de las neumonías en la edad pediátrica relacionadas con la introducción de vacunas (*Haemophilus Influenzae* tipo b y *S. pneumoniae* tridecavalente) y al mejor uso de antibióticos y a otros factores inexplicados asociados a tendencias epidemiológicas independientes.

De ahí la importancia de conocer los cambios epidemiológicos de nuestro entorno para revisar y mejorar las guías de actuación de las neumonías en la consulta de pediatría. En nuestro trabajo se analizan la etiología y la epidemiología, con las modificaciones actuales, así como la validez de ciertas pruebas complementarias, como los reactantes de fase aguda, los métodos microbiológicos y los métodos de imagen, para orientar el abordaje de esta entidad en pediatría de atención primaria.

Capítulo 3

Objetivos

Se plantea si en la práctica de la AP sería posible diferenciar clínicamente el tipo de neumonía y si se ajusta a los patrones clásicamente descritos, además de la importancia de establecer un estudio en este nivel asistencial que determine la epidemiología de gérmenes atípicos, su posible relación con factores sociales e individuales del huésped y con ello poder establecer factores predictivos del tipo de neumonía así como de su gravedad que permitan un mejor manejo de las neumonías y prevención de sus posibles complicaciones.

Objetivo general: avanzar en el conocimiento del perfil epidemiológico y clínico en nuestro ámbito de Atención Primaria, de los diferentes tipos de neumonía en niños con edades comprendidas entre 1 mes y 14 años, para conseguir un abordaje más racional.

Objetivos específicos:

- Comprobar la posible relación de determinados factores clínico- epidemiológicos con el diagnóstico final de neumonía atípica, vírica o de posible origen neumocócico.
- Estudiar la posible relación de determinados hallazgos radiológicos con el diagnóstico final de neumonía atípica, vírica o de posible origen neumocócico.
- Analizar la posible relación de determinados parámetros analíticos con el diagnóstico final de neumonía atípica, vírica o de posible origen neumocócico.
- Comprobar si los criterios establecidos para el tratamiento empírico de la neumonía adquirida en la comunidad en Atención Primaria siguen siendo útiles o deben ser actualizados.
- Analizar la evolución clínica de los pacientes en función del tratamiento inicial.
- Comparar las características epidemiológicas, clínicas, radiológicas, analíticas y evolutivas con una muestra de pacientes del hospital de referencia, durante el mismo periodo de estudio.
- Valorar, en comparación con estudios previos en el tiempo, cuál ha sido la evolución en la epidemiología, etiología y criterios diagnósticos de la neumonía adquirida en la comunidad pediátrica.

Capítulo 4

Material y métodos

4.1. Diseño del estudio

Estudio prospectivo analítico y observacional, realizado en 9 cupos de pediatría de centros de atención primaria de la provincia de Zaragoza, seleccionados atendiendo a un muestreo por conglomerados, pertenecientes a los sectores I y II de la Comunidad Autónoma de Aragón.

La población pediátrica incluida en estos 9 cupos se estima que será de 9.900 niños, lo que supone el 7,20 % de los 136.971 niños menores de 14 años de esa provincia según el censo de 2015.

Los pediatras titulares, tenían como objetivo captar a todos los niños de un mes a 14 años con diagnóstico clínico inicial de neumonía a lo largo de dos años naturales.

El estudio se inició en el mes de abril del 2017, en lugar de comenzar en un año natural, por circunstancias propias de adquisición del material necesario y de los permisos pertinentes del Comité de Ética Asistencial y de las direcciones de atención primaria de los sectores implicados.

El planteamiento fue captar el máximo número de neumonías posibles en los cupos pediátricos elegidos para mantener la representatividad rural/urbana de la provincia de Zaragoza. No obstante, el objetivo inicial era reclutar un número de neumonías suficiente para cubrir una probabilidad esperada (p) del 25 % del tipo de neumonía más prevalente, asumiendo un nivel de confianza o seguridad ($1 - \alpha$) del 95 %, y con una precisión (d) del 5 %, lo que daba lugar a un número de casos estimados como representativos de la población de 285.

A pesar de que la práctica habitual y las guías de práctica clínica sostienen que la radiografía de tórax ántero-posterior no es imprescindible para el diagnóstico de neumonía, en este estudio se ha utilizado ya que, con sus limitaciones, sigue siendo el *gold standard* más utilizado para aproximarnos al diagnóstico de certeza.

Se recogieron y analizaron las cifras totales de leucocitos ($3.900-11.100 \times 10^3/\mu\text{L}$), cifra absoluta de neutrófilos ($1.800-7.400 \times 10^3/\mu\text{L}$) y valor de PCR ($0,0-0,50 \text{ mg/dL}$). Las técnicas de laboratorio para cada determinación analítica fueron las habituales del laboratorio de referencia de un hospital terciario. Se contaron con unos *kits* estandarizados de toma de muestras nasofaríngeas en la misma consulta de AP. La técnica de recogida fue aprendida y unificada por todos los colaboradores del estudio.

Se recogieron como variables principales del estudio el tipo de neumonía (sospecha neumocócica, atípica, vírica, mixta y no clasificable) y como variables secundarias: datos demográficos, clínicos, radiológicos, analíticos, de tratamiento y evolutivos, posteriormente detallados y recogidos a través de un formulario on-line previamente elaborado para el estudio. Los rangos de edad (≤ 24 meses, 25-60 meses y >60 meses) se realizaron de acuerdo con la sistemática de utilización y la literatura encontrada [30, 113].

Se presentó el proyecto del estudio a los pediatras de AP implicados en el estudio junto a un protocolo inicial de recogida de datos que debían cumplimentar en el formulario on-line previamente elaborado.

4.2. Periodo del estudio

La planificación temporal fue de 2-3 años. Una vez obtenida la autorización para la explotación de datos (solicitada al Director de Área de Coordinación Asistencial de Atención Primaria del Servicio Aragonés de Salud), se presentó el proyecto de investigación a los 9 cupos de AP de pediatría del área I y II de Zaragoza y al grupo de vías respiratorias de la asociación de pediatra de atención primaria de Aragón, para su conocimiento y explicación.

Desde 15 abril del 2017 al 15 abril del 2019, los pediatras de AP involucrados se encargaron de rellenar los formularios on-line. Posteriormente, se procedió a la recogida de datos de los formularios y a su análisis estadístico, para posteriormente redactar el estudio definitivo.

Se detalla el siguiente cronograma de trabajo:

- **Etapla previa:** noviembre de 2016 a marzo de 2017.
 - Elaboración del proyecto.
 - Presentación al Comité de Ética e Investigación Clínica.
 - Reunión con pediatras colaboradores (formación y unificación de criterios).
 - Colaboración con laboratorio de bioquímica y microbiología del Hospital de referencia.
- **Primera etapa:** trabajo de campo, 15 abril de 2017 a 15 de abril de 2019.
 - Recogida de datos por parte de los pediatras investigadores.
 - Volcado de datos a la base de datos informatizada.
 - Supervisión de la correcta recogida y entrada de datos por parte del investigador principal.
- **Segunda etapa:** análisis y exposición de resultados, de 16 de abril a 15 de octubre de 2019.
 - Procesamiento y análisis estadístico de los datos a partir de los registros.
 - Redacción de las conclusiones del trabajo, realizado en forma de publicación científica.
 - Comunicación científica de resultados (en formato comunicación científica a congreso).
 - Propuestas de mejora sugeridas por los resultados ante la administración pública sanitaria.

4.3. Sujetos del estudio

4.3.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio todos los niños con edades comprendidas entre un mes y 14 años de edad con diagnóstico clínico inicial de neumonía adquirida en la comunidad a lo largo de dos años naturales y que firmaron el preceptivo consentimiento informado.

Definición de neumonía: Se consideró como neumonía la presencia en un paciente previamente sano, de clínica respiratoria infecciosa compatible (fiebre, tos, dificultad respiratoria, rinitis), junto con la presencia de infección aguda pulmonar en la radiografía de tórax: patrón alveolar (consolidación lobar o segmentaria con broncograma aéreo o derrame pleural), patrón intersticial (infiltrados perihiliares difusos bilaterales, atrapamiento aéreo y atelectasias), patrón mixto o indefinido.

4.3.2. Criterios de exclusión

Se consideraron los siguientes criterios como excluyentes para el estudio:

- Pacientes menores de un mes.
- Inmunodeficiencias primarias o secundarias.
- Enfermedad neoplásica.
- Fibrosis quística.
- Patología pulmonar (secuestros pulmonares, bronquiectasias, displasia broncopulmonar).
- Encefalopatías con posibilidad de broncoaspiración.
- Pacientes positivos a la prueba de la tuberculina o prueba cutánea de derivado proteico purificado.
- Asma mal controlado.
- Neumonías que han sido hospitalizadas 7-14 días previos al inicio de síntomas o que estos comiencen en las primeras 48 horas desde su hospitalización.
- Pacientes que no se pudo conseguir el consentimiento informado.
- Pacientes diagnosticados de neumonía por otro facultativo distinto al habitual en el estudio o neumonías diagnosticadas en otro servicio diferente a la consulta de AP en un periodo superior a 5 días.

4.3.3. Aspectos éticos

Se elaboraron dos tipos de consentimientos informados (ver anexos A- B) y hojas de información (ver anexos C- D), tanto para los padres o tutores legales de los menores de 12 años como para el paciente de 12 a 14 años.

Se informó verbalmente a los padres o tutores y al propio niño en caso de que fuera mayor de 12 años de las características y objetivos del estudio, confirmándoles la confidencialidad de los datos recogidos y la posibilidad de abandonar el estudio en el momento necesario.

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la comunidad de Aragón (CEI-CA) con fecha 17 febrero de 2017, expediente C.P.-C.I. PI17/0000, Acta nº 02/2017, proponiéndose seguir las normas vigentes para los estudios de investigación biomédica establecida en la ley 14/2007.

Toda la información recogida se trató conforme a lo establecido en la Ley Orgánica 15/99, de Protección de Datos de Carácter Personal. En la base de datos del estudio no se incluyeron datos personales del paciente: ni su nombre, ni su nº de historia clínica ni ningún dato que le pueda identificar. Se le identificó por un código que sólo el investigador que introdujo sus datos conocía y custodiaba.

Sólo el equipo investigador tuvo acceso a los datos de su historia clínica y nadie ajeno a cada centro pudo consultar su historial.

4.4. Protocolo del estudio

4.4.1. Base de datos

Se presentó el proyecto del estudio a los pediatras de AP implicados en el estudio junto a un protocolo inicial de recogida de datos que debieron cumplimentar en un formulario on-line previamente elaborado.

Se adjunta el formulario elaborado a priori para su cumplimentación por parte de los pediatras implicados en el estudio y que estuvo disponible on-line, en la plataforma Google Drive en las siguientes direcciones (ver anexo E):

http://bit.ly/2kkjYVL_NACPAC_INICIAL

http://bit.ly/2jy1XSY_NACPAC_VISITA_FINAL

En la primera visita, se definieron los siguientes parámetros del paciente que cumplían los criterios de inclusión:

Datos relacionados con el paciente

- Datos personales.
- Fecha de nacimiento.
- Fecha del episodio de neumonía.
- Sexo.
- Vacunación: antineumocócica conjugada tridecavalente y número de dosis, *H. Influenzae*, gripe (en última campaña vacunal).
- Antecedentes prenatales y perinatales en el primer mes de vida: edad gestacional, peso al nacimiento, otras incidencias de interés.
- Antecedentes personales: cardiopatías, asma, bronquitis o sibilantes recurrentes, neumonías previas, otros. . .
- Factores sociales: número de hermanos, vivienda urbana o rural, escolarización (guardería), mascotas en domicilio, nivel socio-económico de los progenitores, tabaquismo pasivo, nutrición (Índice de masa corporal o peso por debajo de 2DE), duración de lactancia materna.
- Infecciones previas: varicela, otitis media aguda, faringoamigdalitis aguda, infección respiratoria aguda de vías altas.
- Necesidad de antibioterapia recientemente.

Datos relacionados con la enfermedad actual

- Clínica: inicio, temperatura máxima y tiempo de evolución, tos, afectación de otros aparatos (cefalea, odinofagia, dolor abdominal, exantema, . . .).
- Exploración física: auscultación cardiopulmonar, FR, signos de dificultad respiratoria, perfusión capilar, grado de hidratación, saturación de oxígeno medida en porcentaje.
- Patrón radiológico: lobular o lobulillar, intersticial, perihiliar bien o mal definido o signos de complicación (derrame, abscesos, necrosis, . . .).
- Localización radiológica: unilobular derecha o izquierda, multilobular unilateral o bilateral.
- Analítica de sangre: leucocitos, neutrófilos (valor absoluto), PCR.
- Aspirado nasofaríngeo para virus respiratorios mediante inmunofluorescencia: VRS, virus de influenza A y B, Parainfluenza 1,2,3, Metapneumovirus y Adenovirus. El método de recogida y material utilizado se explica en el siguiente apartado.

- Serología para *M. pneumoniae* mediante técnica ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay o ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas).
- Diagnóstico de sospecha inicial del tipo de neumonía: típica/atípica/vírica/mixta/no clasificable.
- Antibiótico iniciado de forma empírica (criterio de elección).
- Si precisa ingreso hospitalario y criterio de ingreso.
- Prueba de la tuberculina (PPD) (cuando proceda según previsión de las 72 horas de su lectura).

4.4.2. Protocolo de seguimiento

La inclusión de los pacientes se realizó de forma consecutiva, aunque en ocasiones limitada por diferentes factores que condicionaron la no inclusión de todas las neumonías vistas en la consulta: aceptación del estudio por los padres o el propio niño mayor de 12 años, el horario o el día (viernes) de la visita del paciente, la masificación de las consultas de AP en determinados meses del año, ausencia del pediatra titular en algún día concreto, etc.

El criterio de selección del paciente por la clínica y la radiografía de tórax, el criterio de ingreso hospitalario o no y el tipo de antibiótico prescrito fue decisión del pediatra examinador. Los pacientes incluidos fueron citados en consultas sucesivas a las 48 horas, a los 7-10 días y al mes del diagnóstico para un control clínico, recogiendo los siguientes datos:

A las 48 horas en consulta o telefónicamente.

- Situación clínica.
- Temperatura máxima y duración.
- Respuesta al tratamiento empírico.
- Cumplimentación del tratamiento.
- Reevaluación en consulta si es necesario y actuación.
- Resultado de la analítica y del ANF para virus respiratorios.
- Realización de PPD según disponibilidad y lectura a las 72 horas.

A los 7-10 días del diagnóstico en consulta.

- Situación clínica.
- Temperatura máxima y duración.
- Respuesta al tratamiento empírico.
- Cumplimentación del tratamiento.
- Reevaluación en consulta: auscultación cardiopulmonar, medida de FR y saturación de oxígeno.
- Resultados de serología para *M. pneumoniae* (en el caso de estar disponible antes, se informa a la familia por teléfono).

Al mes del diagnóstico en consulta.

- Situación clínica.
- Reevaluación en consulta: auscultación cardiopulmonar, medida de FR y saturación de oxígeno.
- Radiografía de tórax si precisa por ser neumonía complicada.
- Segunda serología de *M. pneumoniae* si precisa.
- Diagnóstico final: neumonía de sospecha neumocócica, neumonía por *M. pneumoniae*, neumonía por virus, neumonía mixta o no clasificable.

4.4.3. Protocolo diagnóstico

Una vez incluido el paciente con NAC en el estudio, se estableció una clasificación inicial por el pediatra investigador, sobre el tipo de neumonía: neumocócica (definitiva o probable), neumonía atípica, neumonía vírica, neumonía mixta (coexistencia de al menos dos gérmenes) y neumonía no clasificable; basándose en la edad del paciente, factores demográficos del paciente, criterios de gravedad, clínica inicial y patrón radiológico.

Según los resultados serológicos y de los ANF para virus, se pudo distribuir a los pacientes en los siguientes grupos:

1. Pacientes en los que se demostró únicamente infección aguda por *M. pneumoniae*, en total 28 pacientes con *neumonía bacteriana atípica*.
2. Pacientes en los que se demostró únicamente infección aguda por virus, en total 20 pacientes con *neumonía vírica*.
3. Pacientes en los que se demostró infección aguda por *M. pneumoniae* y virus o bien por más de un virus a la vez, en total 5 pacientes con *neumonía mixta*.
4. Pacientes en los que se descartó infección aguda por *M. pneumoniae* y virus, en total 31 pacientes con *neumonía de sospecha neumocócica*.
5. Pacientes en los que no pudo clasificarse en ninguno de los grupos anteriores por falta de pruebas diagnósticas, en total 8 pacientes con *neumonía no clasificable*.

El estudio se puso en conocimiento del servicio de Microbiología del Hospital de referencia del sector II de Zaragoza, consensuando las pruebas más idóneas disponibles para el diagnóstico de neumonías por *M. pneumoniae* y por virus.

De este modo, el diagnóstico de neumonía atípica se realizó a través de serología para *M. pneumoniae* mediante el inmunoanálisis enzimático (ELISA) que permite la cuantificación precisa de Ig M con poco volumen de suero con una sensibilidad de 78-87 % en niños. Puede detectarse Ig M a *M. pneumoniae* una semana después de la aparición de los síntomas e Ig G a partir de la segunda semana. Sin embargo, no en todos los pacientes (especialmente en caso de reinfecciones) aparece Ig M. Un 56 % de los enfermos mayores de 40 años presentan sólo respuesta de Ig G en el curso de la enfermedad, mientras que los niños dan generalmente respuesta de Ig M. Los anticuerpos Ig M son un buen marcador de enfermedad aguda porque persisten sólo durante 3 o 4 meses, sin embargo, los anticuerpos Ig G se mantienen durante años tras la infección.

El diagnóstico de neumonía vírica se realizó a través de la positividad del ANF mediante IF para VRS, virus de influenza A y B, Parainfluenza 1,2,3, Metapneumovirus y Adenovirus. Se instruyó de forma teórica-práctica el método de recogida del ANF a todos los pediatras investigadores con el fin de unificar la técnica y evitar errores que pudieran afectar a la validez de los resultados.

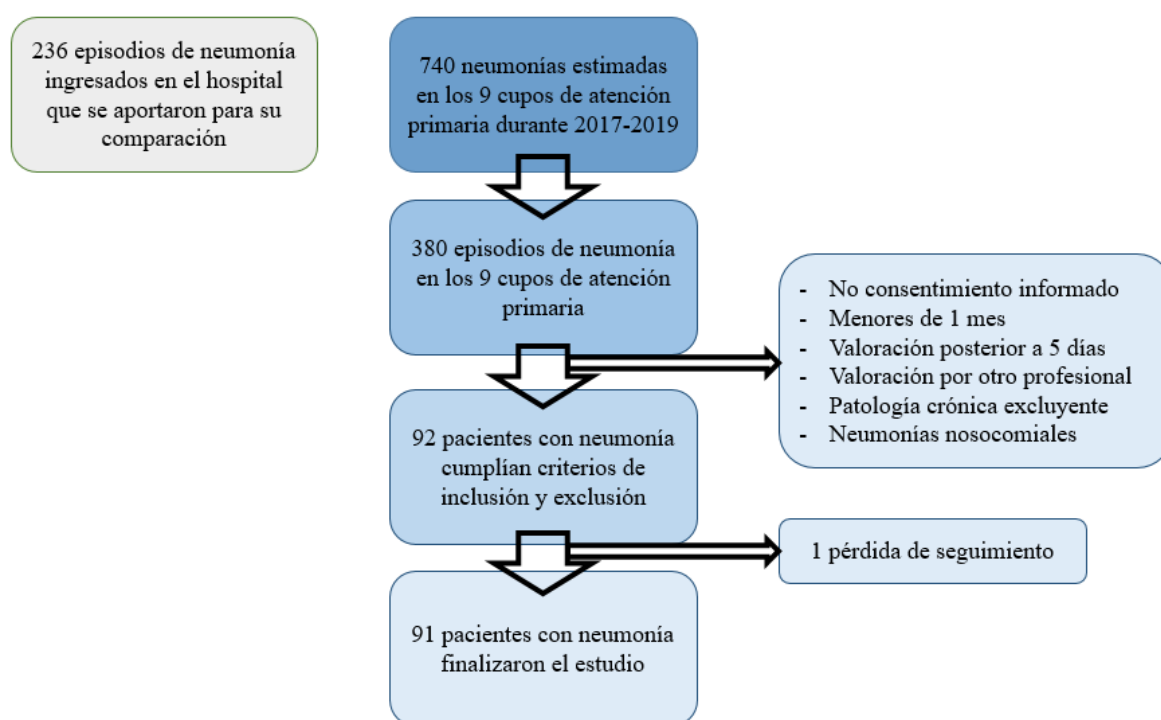


Figura 4.1: Diagrama de flujo del estudio.

4.4.4. Diagrama de flujo del estudio

En la Fig. 4.1 se muestra el diagrama de flujo del estudio realizado.

4.4.5. Metodología de recogida de muestras nasofaríngeas para la investigación de virus respiratorios

Se precisaron los siguientes materiales:

- Guantes y mascarilla.
- Aspirador de secreciones mucosas (REF 534.10.16.20.101 VYGON).
- Medio de transporte para virus: se utilizó el modelo UTM™, Universal Transport Medium de la marca COPAN (ver Fig. 4.2).
- Aspirador de secreciones mucosas.
- Jeringuilla pequeña (3- 5 ml) con suero salino fisiológico (SSF).

El método estandarizado de recogida de la muestra fue el siguiente:

- Lavado de manos y colocación de guantes y mascarilla.
- Colocación del paciente sentado o decúbito supino y con la cabeza semiflexionada.
- Medir la longitud del tubo de aspiración a introducir: desde el ala nasal hasta el lóbulo de la oreja de ese mismo lado, con la parte de la sonda que está en color azul hacia abajo. Si el niño es pequeño o a elección del profesional que practicaba la toma, posibilidad de utilizar la sonda más fina (aparece en el kit incluida).



Figura 4.2: Medio de transporte para virus.

- Dejar preparado el aspirador conectando el tubo de conexión (ver Fig. 4.3, color morado) del sistema de aspirado centralizado del centro de salud.
- Introducir 1-5 ml de SSF por una fosa nasal, introducir la sonda de aspiración según la longitud que hemos medido (azul), encender el aspirador y sacar lentamente la sonda mientras aspira.
- A través de la misma sonda que hemos aspirado al niño (azul), aspiramos el contenido del medio de transporte.
- Se quita la tapa de arriba del tubo de aspiración (verde) y colocamos la transparente que esta abajo (blanca).
- Etiquetado de la muestra.
- Volante de ANF para virus respiratorios que aparece en el “Manual de Microbiología”.
- Se envía al día siguiente con el resto de extracciones del centro de salud.
- La muestra se puede guardar en nevera (4°C) hasta un máximo de 48h, para plazos mayores sería necesario congelarla.

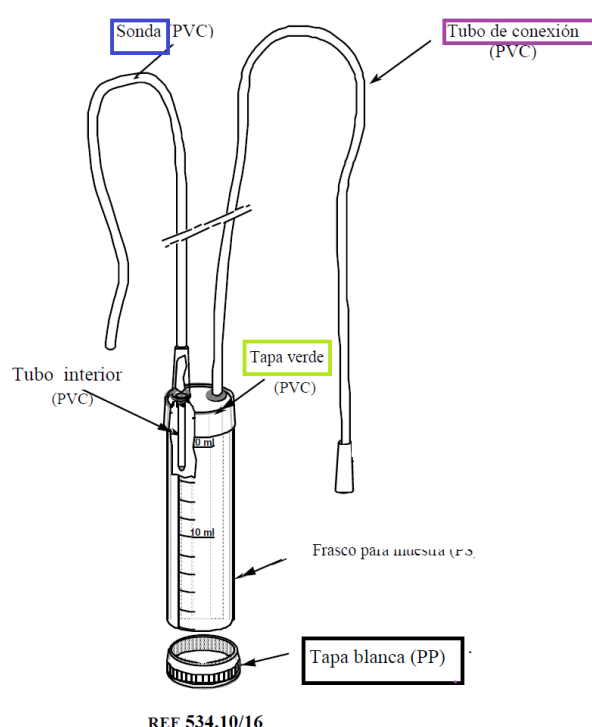


Figura 4.3: Aspirador de secreciones mucosas (REF 534.10.16.20.101 VYGON).

4.5. Proceso y análisis estadístico

4.5.1. Proceso de datos

Los datos se recopilaron desde los formularios de Google Drive, y debidamente anonimizados, a hojas de cálculo informatizadas. Desde ellas se exportaron para el estudio analítico al programa de manejo estadístico de datos informáticos Statistical Package for the Social Sciences, SPSS v22.0 (IBM Corp.; CA, USA).

4.5.2. Estudio descriptivo

El análisis estadístico de los datos incluyó una descripción de las variables categóricas, en forma de número de casos (n) y de porcentajes (%) con sus intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %). Cuando procedía, la representación gráfica de estas variables se hizo de forma preferente, mediante el uso de diagrama de barras. Las variables cuantitativas se expresaron mediante las medidas de tendencia central (media aritmética, mediana) y de dispersión –desviación estándar (DE), (RIQ)–, en función de que su distribución siguiera o no una distribución normal. La comprobación de la normalidad de las distribuciones de las variables cuantitativas se realizó aplicando el test estadístico de Kolmogorov-Smirnov. Para la representación gráfica de estas variables cuantitativas se utilizaron histogramas de variables o de intervalos de las variables.

4.5.3. Estudio analítico

El estudio comparativo de las diferentes poblaciones para valorar las diferencias entre neumonía de sospecha neumocócica, atípica y vírica se realizó mediante el cálculo de los *odds ratio* (OR) y diferencia de medias con sus IC al 95 %. Para el cálculo de la significación estadística de las posibles diferencias,

se utilizó el test de la t de Student para la comparación de medias de distribuciones que cumplieran las condiciones de normalidad. Para el caso de variables cualitativas en la comparación de porcentajes se utilizó el test de la chi cuadrado con corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher. Si en la comparación de medias, alguna de las distribuciones no cumplía los criterios de normalidad, se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

La relación entre las variables clínicas, analíticas y radiológicas con la etiología, se evaluó mediante un análisis univariante. Además, se diseñó un modelo multivariante de regresión logística para predecir el tipo de neumonía y su posible evolución.

Se incluyeron en este modelo las que podían determinar el tipo de neumonía en función de la valoración en el análisis univariante con un valor de p inferior a 0,10, o también con criterios de plausibilidad biológica en función de los descritos en la literatura.

Para todas las comparaciones entre parámetros, como umbral de significación estadística se tomó un valor de $\leq 0,05$.

4.5.4. Estudio de concordancia

Dado que el diagnóstico inicial del facultativo, fue un diagnóstico de presunción, se evaluó su concordancia con el diagnóstico final confirmado por las pruebas microbiológicas; estimando esa validez del diagnóstico de presunción con la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, razón de probabilidad positiva (RPP) y razón de probabilidad negativa (RPN) con su correspondiente IC al 95 %. Para este estudio de concordancia, se estimó el índice Kappa, excluyéndose de dicho estudio los pacientes con clínica o radiología dudosa.

Capítulo 5

Resultados

5.1. Descripción de la cohorte estudiada

Se incluyeron un total de 92 pacientes, realizándose el seguimiento completo a la totalidad. El 55,20 % fueron diagnosticados en las consultas de atención primaria, mientras que el 43,50 % lo hicieron en urgencias del hospital de referencia. El 1,30 % restante se diagnosticaron en otras entidades privadas u otros centros fuera de lo considerado por el estudio (sector I y II).

5.2. Distribución por edad y sexo

Hubo una distribución uniforme en cuanto al sexo, un 53,26 % mujeres (IC 95: 43,14 a 63,12 %) y un 46,74 % varones (IC 95: 36,88 a 56,86 %). La edad no mostró una distribución normal, oscilando entre 1 mes y los 14 años, con una edad media de 47,58 meses $\pm$ 40,43 DE; una mediana de 33 meses y rango intercuartílico (RIQ) de 21-60 y una moda de 30 meses. En la Fig. 5.1, se puede ver la distribución por edades, apreciándose el predominio de 25-48 meses.

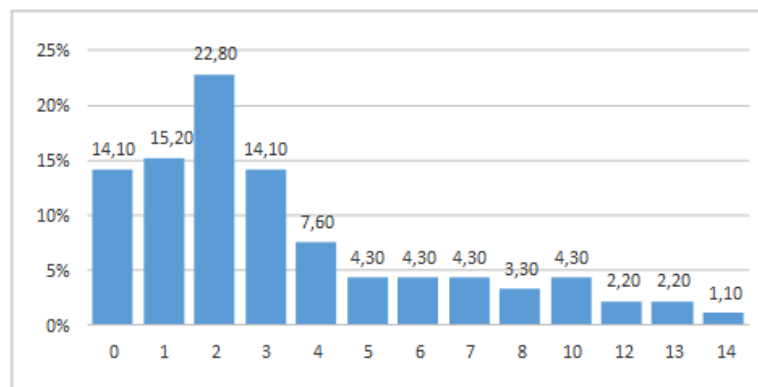


Figura 5.1: Distribución por edades en años (n=92).

5.3. Descripción de las variables epidemiológicas

El 52,17 % (IC 95: 42,10 a 62,10 %) de nuestros pacientes tenían al menos 1 hermano, siendo el orden de fratría más frecuente el primero. Hasta un 38,04 % (IC 95: 28,79 a 48,25 %) eran hijos únicos. Un 83,70 % (IC 95: 74,83 a 89,86 %) estaban escolarizados (más de 2 horas al día, más de 3 días a la semana). Tal y como se muestra en la tabla 5.1, el 100 % de los niños con neumonías atípicas estaban

Escolarización/ Tipo neumonía	Bacteriana neumocócica		Bacteriana atípica		Vírica		Mixta		No clasificable	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Si	26	83,87	28	100	12	60,00	4	80,00	7	87,50
No	5	16,13	0	0	8	40,00	1	20,00	1	12,50

Tabla 5.1: Distribución de la escolarización en los distintos tipos de neumonía (n=92).

escolarizados y el 83,87 % de los de sospecha neumocócica. Sin embargo, en los que tenían neumonías víricas la proporción fue menor (60 %).

Observamos una tasa de lactancia materna inicial de un 86,36 % (IC 95: 77,66 a 92,02 %) con una media de duración de 8,50 meses $\pm$ 8,79 DE, una mediana de 6 meses (RIQ: 2-12) y una moda de 6 meses.

El 98,91 % (IC 95: 94,10 a 99,81 %) estaban bien vacunados frente *H. Influenzae* y un 89,89 % (IC95: 81,89 a 94,59 %) presentaba una pauta completa frente a neumococo (pauta 2 + 1 en >13 meses; en <12 meses 2 dosis y en <4 meses 1 dosis). Sólo un 6,52 % (IC 95: 3,02 a 13,51 %) se vacunó de la gripe en la última campaña vacunal.

La exposición al humo del tabaco por parte del menor estuvo presente en el 32,58 % (IC 95: 23,74 a 42,87 %) de los casos con neumonía, y en ellos, en el 51,70 % de los casos, el consumo era de 1-10 cigarrillos al día por alguno de los progenitores.

Un 96,74 % (IC 95: 90,85 a 98,88 %) no referían ningún contacto con un niño con neumonía o sospecha, mientras que hasta un 19,57 % (IC 95: 12,75 a 28,82 %) contaban con animal de compañía en la vivienda habitual, siendo lo más frecuente el perro.

El nivel de estudios y la ocupación de los padres y madres, quedan representados en la tabla 5.2. El nivel de estudios más prevalente fue el secundario y universitario en ambos grupos. La ocupación más frecuente en ambos progenitores fue el trabajando/asalariado/a, sin embargo, existen diferencias a favor de los padres en la ocupación de autónomos y de dedicación a cuidado de casa e hijos a favor de las madres.

5.4. Distribución anual y estacional de los episodios de neumonía en el periodo del estudio

Del total de 92 pacientes, 43 se corresponden al intervalo de mayo-diciembre de 2017, 38 al año 2018 y 11 al intervalo de enero-mayo de 2019, representando el 46,73 %,41,30 % y 11,95 % respectivamente de los pacientes diagnosticados de neumonía adquirida en la comunidad en los 9 cupos de pediatría de atención primaria.

El siguiente gráfico (ver Fig. 5.2) refleja la distribución de casos por meses, destacando un aumento de incidencia en los meses de abril (10,87 %), mayo (13,04 %) y un 21,74 % el mes de noviembre.

5.5. Antecedentes patológicos en la población estudiada

Se recogieron datos de antecedentes pre y perinatales, así como antecedentes patológicos de cualquier causa que no estuvieran englobados en los criterios de exclusión.

Nivel de estudios	Padre (%)	Madre (%)
Sin estudios	1,08	0
Primarios	8,69	7,60
Secundarios (BUP/Bachiller/FP)	50,00	43,47
Universitarios	33,69	44,56
No sabe/ No contesta	6,52	4,34
Ocupación actual	Padre (%)	Madre (%)
Trabajando /autónomo/a	15,21	5,43
Trabajando /asalariado/a	73,91	66,30
Desempleo	1,08	4,34
Incapacidad laboral	0	0
Estudiante	0	1,08
Estudia y trabaja	1,08	1,08
Dedicación a cuidado de casa e hijos	0	15,21
No sabe/ No contesta	8,60	6,52

Tabla 5.2: Nivel de estudios y ocupación actual de los padres y madres al diagnóstico de neumonía del paciente (n=92).

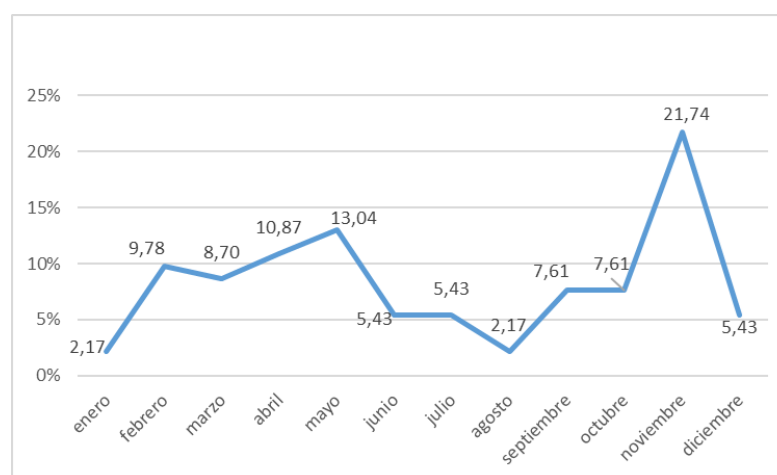


Figura 5.2: Distribución estacional del conjunto de los episodios (n=92).

5.5.1. Antecedentes pre y perinatales

Un 91,31 % (IC 95: 83,77 a 95,33 %) presentó una edad gestacional (EG) igual o superior a 37 semanas y un 8,69 % (IC 95: 4,47 a 16,23 %) fueron prematuros tardíos (32-36+6 SEG). Del mismo modo, el 89,11 % (IC 95: 81,13 a 93,98 %) mostró un peso al nacimiento igual o superior a 2.500 gramos y un 10,89 % entre 1.499-2.499 gramos.

Los más frecuentemente encontrados fueron prematuridad (8,69 %), pequeños para la edad gestacional (4,34 %) e ingreso en unidades de neonatología (6,52 %). El 80,43 % (IC 95: 71,18 a 87,25 %) no refería ningún antecedente pre ni perinatal de interés.

5.5.2. Antecedentes personales que pueden influir en el episodio de neumonía

En la tabla 5.3 se aprecia el alto porcentaje de bronquitis previas (23,91 %; IC 95: 16,36 a 33,56 %) y neumonías (9,78 %; IC 95: 5,23 a 17,56 %); definidas como ≥ 4 episodios de bronquitis al año y ≥ 2 episodios al año de neumonía o 3 en toda su vida). Un 60,86 % no refirió ningún antecedente de interés.

Además, un 7,60 % presentaba más infecciones respiratorias de vías altas de forma más habitual (≥ 8 episodios al año), un 3,26 % faringoamigdalitis aguda (≥ 4 episodios al año) y 3,26 % de otitis media aguda (≥ 6 episodios al año o ≥ 4 episodios en 6 meses).

En un 3,31 % se apreció antecedentes alérgicos como antecedente (rinoconjuntivitis, dermatitis atópica recurrente y alergia a la proteína de leche de vaca).

	N	%
Bronquitis	22	23,91
Neumonías	9	9,78

Tabla 5.3: Antecedentes patológicos respiratorios en la población estudiada (n=92).

Algunos pacientes asociaban más de una patología infecciosa previa con mayor frecuencia de la habitual. En la tabla 5.4 se representan dichas patologías en función de los tipos de neumonía. Un 32,26 % (IC 95: 18,59 a 49,86 %) de las neumonías de sospecha neumocócica presentaban bronquitis previas de repetición, similar a las neumonías víricas (30 %; IC 95: 14,55 a 51,90 %). En cambio, el antecedente de neumonías se relacionó con el 12,90 % (IC 95: 5,13 a 28,85 %) de las neumonías de sospecha neumocócica y en el 20 % (IC 95: 3,62 a 62,45 %) de las neumonías mixtas. Los episodios frecuentes de infecciones respiratorias de vías altas se dieron en un 10 % (IC 95: 2,79 a 30,10 %) de los pacientes con neumonías víricas mientras que en las neumonías de sospecha neumocócica se dieron en el 6,45 % (IC 95: 1,79 a 20,72 %). Destaca que el 75 % (IC 95: 56,64 a 87,32 %) de los pacientes con neumonía atípica y el 60 % (IC 95: 38,66 a 78,12 %) con neumonía vírica, no presentaron ningún antecedente infeccioso de interés, frente al 45,16 % (IC 95: 29,16 a 62,23 %) de pacientes con neumonías de sospecha neumocócica. En el grupo de pacientes con neumonía atípica, el antecedente más frecuente fueron las bronquitis con un 17,85 % (IC 95: 7,88 a 35,59 %).

Patología respiratoria/ Tipo de neumonía	Bacteriana neumocócica		Bacteriana atípica		Vírica		Mixta		No clasificable	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Bronquitis	10	32,26	5	17,85	6	30,00	1	20,00	0	0
Neumonías	4	12,90	2	7,14	1	5,00	1	20,00	1	12,50
IRVA	2	6,45	1	3,57	2	10,00	1	20,00	1	12,50
FAA	2	6,45	0	0	1	5,00	0	0	0	0
OMA	1	3,22	0	0	2	10,00	0	0	0	0
Ninguna	14	45,16	21	75,00	12	60,00	3	60,00	6	75,00

Tabla 5.4: Patologías respiratorias previas en relación con los tipos de neumonía (n=92). IRVA: infección respiratoria de vías altas, FAA: faringoamigdalitis aguda, OMA: otitis media aguda.

5.6. Descripción clínico-evolutiva de las neumonías en la muestra estudiada

5.6.1. Características clínicas

El síntoma fundamental fue la fiebre, generalmente una temperatura elevada, ya que un 63,03 % (IC 95: 52,84 a 72,20 %) de los pacientes presentó una temperatura de 39°C y un 89,13 % (IC 95: 81,14 a 93,99 %) refirieron una temperatura superior a 38°C. La media de temperatura fue de 38,78°C $\pm$ 0,86 DE, moda de 39°C, mediana de 39°C y RIQ: 38,4-39,4°C. En cuanto a la duración de la fiebre, un 70,65 % (IC 95: 60,67 a 78,98 %) la presentó 3 días o más (72 horas). La media fue 3,70 $\pm$ 1,94 DE, mediana fue de 3 días con RIQ: 2-5 y una moda de 3.

Tal y como se aprecia en la Fig. 5.3, la tos se refirió como frecuente en un 68,48 % (IC 95: 58,41 a 77,07 %) mientras que un 3,30 % estaba ausente. Su desglose en función de la edad del paciente, muestra como no refirieron tos con mayor proporción en niños de 25-60 meses (4,65 %), mientras que la tos intensa fue más prevalente en el grupo de más de 60 meses (77,27 %).

Los signos de dificultad respiratoria más frecuentes fueron el tiraje intercostal con el subcostal (13,04 %) y el subcostal mínimo (8,70 %). Sin embargo, la mayoría no presentó signos de dificultad respiratoria (75 %; IC 95: 65,27 a 82,72 %). Solamente un 3,30 % de los pacientes presentó signos de hipoperfusión e hipoxia. El dolor costal se observó en 5 pacientes con edades superiores a 4 años.

Por otro lado, los niños menores de 2 años, presentaron una sintomatología más general e inespecífica, en ocasiones comunes a cualquier otro proceso respiratorio infeccioso de vías altas. Entre el resto de síntomas encontrados destacaron: mucosidad nasal (68,48 %), afectación del estado general (19,57 %) y clínica digestiva (18,48 %).

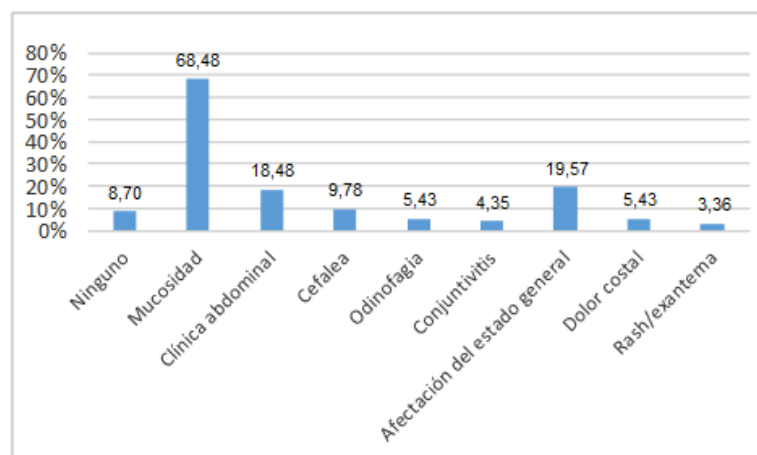


Figura 5.3: Distribución de los síntomas asociados con mayor frecuencia al diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad (n=92).

Se midió la frecuencia respiratoria en 80 de los 92 pacientes. Al valorar la frecuencia respiratoria en un minuto y relacionarla con la edad según los criterios de la OMS, hasta un 47,50 % (IC 95: 36,92 a 58,30 %) presentó taquipnea al diagnóstico.

Por otro lado, la saturación de oxígeno fue medida en 84 pacientes de los 92, observando una saturación de oxígeno normal >95 % en el 65,48 % (IC 95: 54,83 a 74,76 %) de los casos. Tres únicos casos presentaron hipoxemia con una saturación <92 % (3,57 %; IC 95: 1,22 a 9,98 %).

5.6.2. Patrón radiológico

El patrón radiológico más frecuente fue el alveolar (53,85 %; IC 95: 58,41 a 77,07 %), seguido del mixto (26,37 %; IC 95: 18,41 a 36,25 %) y del intersticial (19,78 %; IC 95: 12,89 a 29,11 %). Hasta un 16,48 % de las neumonías asociaban atelectasias. La localización más frecuente fue el lóbulo derecho (45,05 %), especialmente el lóbulo inferior derecho con un 35,16 %.

Al separar los diferentes patrones radiológicos en función del tipo de neumonía (Fig. 5.4), se observó cómo un 34,69 % (IC 95: 22,92 a 48,69 %) de las neumonías de sospecha neumocócica se correspondieron con un patrón alveolar, del mismo modo que un 30,61 % (IC 95: 19,52 a 44,53 %) de las neumonías atípicas por *M. pneumoniae* y un 20,40 % (IC 95: 11,48 a 33,64 %) de las neumonías víricas. Del total de los pacientes, el 93,48 % (IC 95: 86,49 a 96,98 %) no presentó complicación radiológica.

El patrón radiológico predominante en *M. pneumoniae* fue el alveolar en niños mayores de 2 años (52,17 %) frente al intersticial (30,43 %) y mixto (13,04 %); sin embargo, en niños de menos de 2 años, los hallazgos más prevalentes fueron: condensación alveolar (60 %) junto al patrón mixto (40 %).

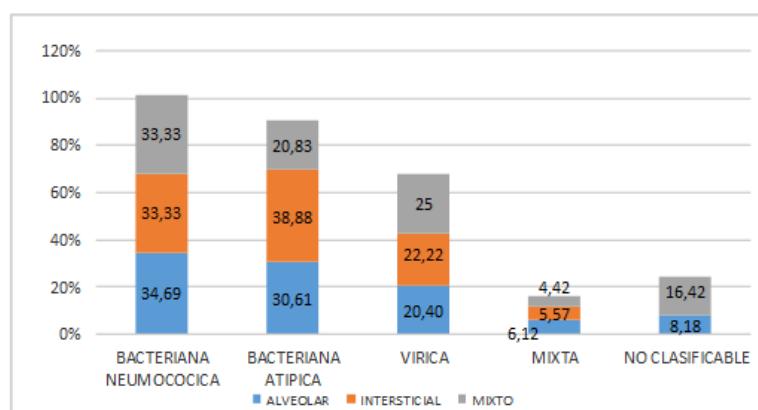


Figura 5.4: Distribución de los patrones radiológicos predominantes en los distintos tipos de neumonía (n=91).

5.6.3. Patrón analítico

Hubo un tiempo medio entre el diagnóstico y la determinación de 2,01 días $\pm$ 1,60 DE, la mediana de 1 día (RIQ: 1-3) y la moda de 1.

Recuento leucocitario. Se obtuvo la muestra en 88 pacientes. La mediana del recuento total de leucocitos en el momento del diagnóstico fue de 10.400/mm³ (RIQ: 7.775-14.775/mm³). En la Fig. 5.5 podemos ver el rango predominante de la cifra total de leucocitos (5.000- 9.999/mm³). Un 23,59 % (IC 95: 15,98 a 33,39 %) de los pacientes mostraron una leucocitosis >15.000 /mm³.

Recuento de neutrófilos. Se obtuvo la muestra en 88 pacientes. La mediana del recuento total de neutrófilos en el momento del diagnóstico fue de 4.300/mm³ (RIQ: 2.700-7.925/mm³). En la Fig. 5.6 podemos ver el rango predominante de la muestra (1.500- 8.000/mm³). Un 17,98 % de los pacientes mostraron una neutrofilia >10.000 /mm³.

Valor de la proteína C reactiva. Se obtuvo la muestra en 84 pacientes. La mediana del valor de la PCR en el momento del diagnóstico fue de 1,59 mg/dL (RIQ: 0,41-4,30 mg/dL). La mayoría de los pacientes mostraron niveles de PCR negativos, <3,5 mg/dL (64,71 %; IC 95: 54,11 a 74,03 %). Un 20 % (IC 95: 12,88 a 29,72 %) presentó cifras de PCR elevadas >6 mg/dL (ver Fig. 5.7).

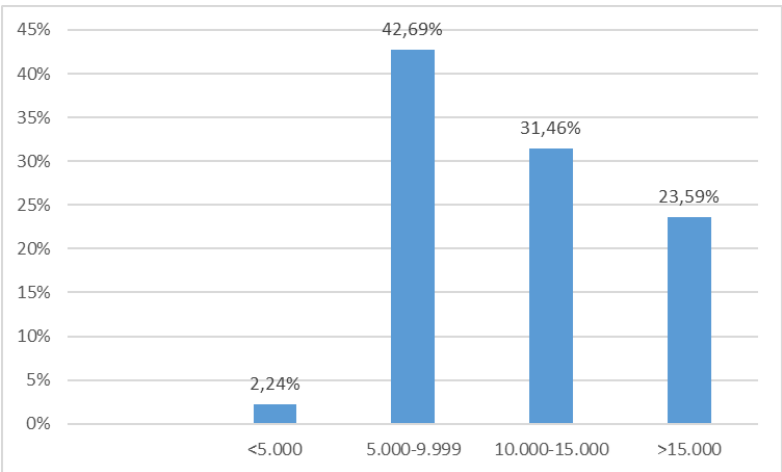


Figura 5.5: Distribución de los diferentes rangos de las cifras de leucocitos (células /mm³) (n=88).

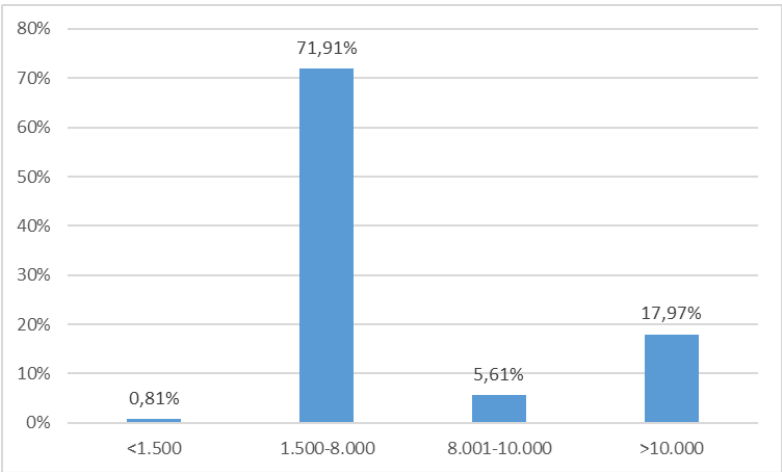


Figura 5.6: Distribución de los diferentes rangos de las cifras de neutrófilos (células /mm³) (n=88).

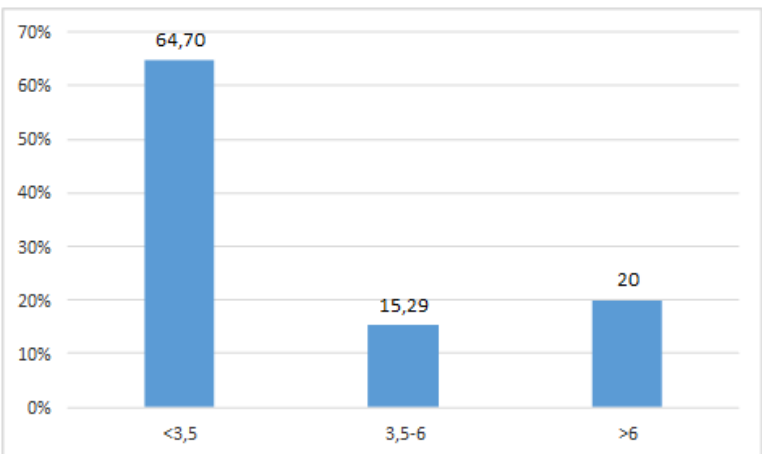


Figura 5.7: Distribución de los diferentes rangos de las cifras de proteína C reactiva (mg/dL) (n=84).

5.6.4. Tratamiento antibiótico

El tratamiento fue antibiótico vía oral en 84 pacientes, siendo la duración media para beta-lactámicos de $7,33 \pm 1,24$ días y para macrólidos (se usó únicamente azitromicina) de $3,53 \pm 1,28$ días.

El fármaco más utilizado en monoterapia fue amoxicilina (66,30 %; IC 95: 56,17 a 75,14 %) seguido de azitromicina 7,60 % (IC 95: 3,73 a 14,88 %). Se observó que hasta un 14,13 % (IC 95: 8,45 a 22,69 %) de los pacientes, inició un tratamiento combinado amoxicilina/macrólido (ver tabla 5.5).

Tratamiento	N	%
Amoxicilina	61	66,30
Macrólido	7	7,60
Amoxicilina/macrólido	13	14,13
Amoxicilina-clavulánico	1	1,08
Otros (IV)	10	10,86
Total	92	100

Tabla 5.5: Distribución de los tipos de antibióticos utilizados. IV: intravenoso.

En la Fig. 5.8 podemos ver la representación gráfica, de los diferentes antibióticos utilizados siendo amoxicilina-clavulánico en un 1,08 % (IC 95: 0,19 a 5,90 %).

Tratamiento intravenoso (IV) lo precisaron 10 pacientes, lo que supone el 10,86 % (IC 95: 6,01 a 18,86 %), siendo ampicilina y cefotaxima los fármacos más utilizados, con una media de duración de $3,55 \pm 1,81$ DE, una mediana de 3 días (RIQ:2-4 días). Amoxicilina-clavulánico IV se utilizó en dos pacientes y en una ocasión gentamicina asociado a ampicilina.

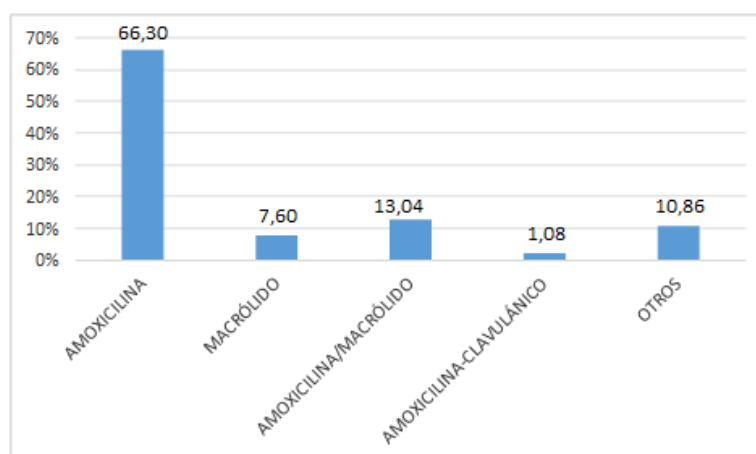


Figura 5.8: Distribución de los diferentes grupos de antibióticos utilizados al diagnóstico inicial de neumonía adquirida en la comunidad (n=92).

5.6.5. Evolución clínica

Se protocolizaron 3 controles clínicos por paciente: a las 48 horas, a los 7-10 días y al mes de tratamiento (ver tabla 5.6). La mayoría de los pacientes tuvieron una evolución favorable y curación completa en el último control.

Control evolutivo a las 48 horas. Hubo pérdida de un paciente. El 96,74 % refirió buena tolerancia y cumplimentación del tratamiento pautado. Un 6,52 % (6 pacientes) ingresaron siendo las causas: fracaso

	48 horas (n=91)	7-10 días (n=91)	A1 mes (n=90)
Situación clínica	x	x	x
Temperatura máxima	x	x	x
Duración de la fiebre	x	x	x
Respuesta al tratamiento	x	x	
Cumplimentación tratamiento	x	x	
Reevaluación en consulta:	Si precisa	x	x
FR/Sat O ₂ /ACP			
Resultados de pruebas diagnósticas	Analítica de sangre + ANF	<i>M. pneumoniae</i> Ig M	PPD (disponibilidad)
Repetición de pruebas diagnósticas			RxT y/o <i>M. pneumoniae</i> si precisa

Tabla 5.6: Resumen de los controles clínicos realizados y pruebas solicitadas a los pacientes. FR: frecuencia respiratoria, Sat O₂: saturación de oxígeno, ACP: auscultación cardiopulmonar, ANF: aspirado nasofaríngeo, PPD: prueba de la tuberculina, RxT: radiografía de tórax.

del tratamiento antibiótico oral (3 casos), dificultad respiratoria con hipoxemia (2 casos) y afectación multilobar (1 caso).

El 76,92 % estaban sin fiebre, siendo la duración de la fiebre menor a 24 horas en el 57,14 % de los casos. Solamente un 8,70 % referían persistencia de fiebre superior a 39°C en este control.

Control evolutivo a los 7-10 días. En este control hubo un paciente que no acudió. El 90,11 % (IC 95: 82,26 a 94,71 %) estaban ya afebriles, siendo la duración de fiebre menor o igual a 4 días en el 95,60 % de los casos. Hay tres casos en los que la fiebre duro más de 4 días y se correspondieron con neumonías mixtas (virus respiratorio sincitial + *M. pneumoniae* en 2 casos), neumonía por *M. pneumoniae* (1 caso) y neumonía por metaneumovirus (1 caso), estas dos últimas, no habían cumplido el tratamiento pautado inicialmente.

La auscultación cardiopulmonar estaba normalizada en el 79,12 % (IC 95: 69,68 a 86,21 %) de los pacientes. La auscultación cardiopulmonar persistió alterada en el 21,05 % de las neumonías de sospecha no neumocócica y en un 28,32 % de las neumonías atípicas.

Hasta en un 47,25 % (IC 95: 37,32 a 57,41 %) persistía la tos intensa, correspondiéndose en el 39,53 % con neumonías de sospecha neumocócica, el 18,60 % neumonías víricas y el 18,60 % eran neumonías por *M. pneumoniae*. Por otro lado, signos de dificultad respiratoria, persistían hasta en un 3,30 % (IC 95: 1,13 a 9,25 %).

Control evolutivo al mes. No acudieron 2 pacientes a control del mes, uno de ellos ingresó (neumonía por VRS) y otro sin motivo aparente (neumonía atípica). El 100 % estaban sin fiebre con respecto al episodio de neumonía. Sin embargo, en el 14,44 % (IC 95: 8,64 a 23,16 %) persistía la tos y en un 7,78 % (IC 95: 3,82 a 15,19 %) la auscultación cardiopulmonar persistía alterada en el 21,05 % de las neumonías de sospecha no neumocócica y en un 28,32 % de las neumonías atípicas.

No se realizó la prueba de tuberculina en 15 casos por problemas de disponibilidad, en el resto fue negativa en la totalidad.

Hubo que repetir la radiografía de tórax en un caso por neumonía redonda (no pudo identificarse el germen) y la serología de *M. pneumoniae* en 4 pacientes por ser inicialmente dudosa o existía una alta sospecha clínica y evolutiva, siendo positiva en un paciente en la segunda determinación.

Ingresos hospitalarios. Ingresaron 21,74 % (IC 95: 14,54 a 31,21 %) (20 pacientes) para tratamiento intravenoso o mejor control evolutivo. En concreto, 10 pacientes precisaron tratamiento IV. Los motivos de ingreso (ver Fig. 5.9) más frecuentes (solos o en combinación generalmente) fueron la dificultad respiratoria (45 %), hipoxemia (35 %) y afectación del estado general (35 %), seguidos en menor medida por afectación multilobar (15 %) y fallo de tratamiento antibiótico oral (20 %). Únicamente un paciente ingreso por derrame pleural evidente con diagnóstico de neumonías bacteriana de sospecha neumocócica. La radiografía de tórax mostró una mínima disminución del espacio diafragmático en 5 pacientes, la

mayoría menores de 4 años y cuyos gérmenes causales fueron *M. pneumoniae* (2 casos), dos de sospecha neumocócica y uno por virus de influenza A y B.

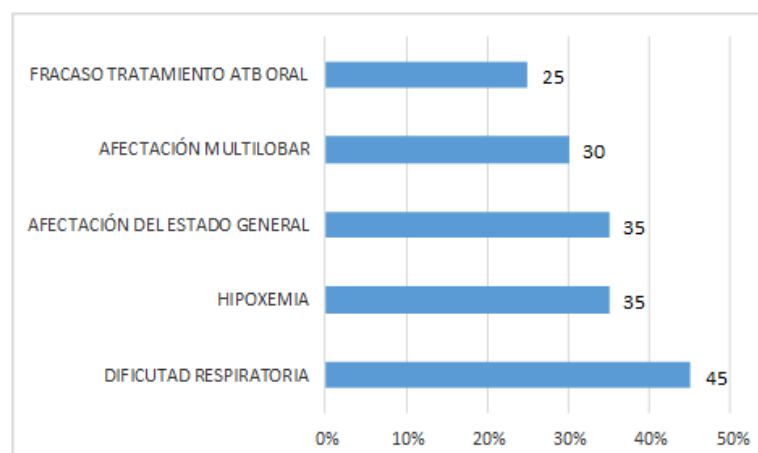


Figura 5.9: Distribución de los motivos de ingreso en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (n=20). ATB: antibiótico.

5.7. Diagnóstico etiológico

5.7.1. Incidencia de los diferentes tipos de neumonía

Incidencia de neumonías por *M. pneumoniae*. Para dicho diagnóstico, nos hemos basado en la positividad de la serología mediante la técnica cualitativa ELISA. Se pudo extraer muestra en 81 pacientes. De este modo se detectaron títulos de anticuerpos elevados del tipo Ig M para *M. pneumoniae* en un 39,51 % (32/81 pacientes) (IC 95: 29,57 a 50,39 %).

Tal y como se muestra en la tabla 5.7 y Fig. 5.10, la serología fue positiva fundamentalmente en los mayores de 5 años (80,95 %), sin embargo, en el resto de grupos llegó a alcanzar el 26,09 % en ≤ 2 años y el 24,33 % entre 2-5 años.

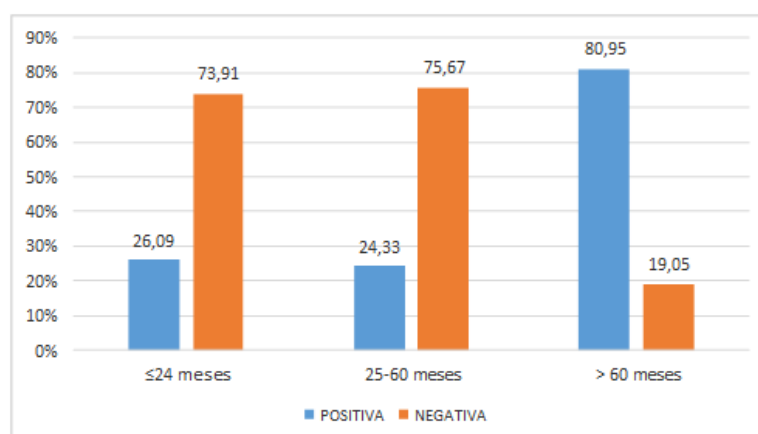


Figura 5.10: Serología de *M. pneumoniae* en los diferentes grupos de edad (n=81).

En el estudio serológico de gérmenes atípicos, hubo un paciente en el que se encontró una infección mixta de *M. pneumoniae* y *Ch. pneumoniae*, así como otra paciente con positividad triple para *M.*

Serología <i>M. pneumoniae</i>	≤ 24 meses		25-60 meses		>60 meses		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Positiva	6	26,09	9	24,33	17	80,95	32	39,51
Negativa	17	73,91	28	75,67	4	19,05	49	60,49
Total	23	28,39	37	45,68	21	25,93	81	100

Tabla 5.7: Número de casos de serología Ig M positiva para *M. pneumoniae* por rangos de edad.

pneumoniae, Citomegalovirus y Parvovirus B19.

Incidencia de neumonías víricas. El diagnóstico se basó en el resultado positivo del aspirado nasofaríngeo. Se realizaron 86 aspirados nasofaríngeo de los cuales fueron positivos el 30,23 % (IC 95: 21,54 a 40,61 %). La mayoría de los aspirados nasofaríngeos positivos lo eran para un virus solamente, sin embargo, en un caso hubo una coexistencia del virus de influenza A y B y en otro de VRS e influenza A. En otros 3 casos de coinfección virus (VRS y virus de influenza A) con *M. pneumoniae*.

En la tabla 5.8 están representados los casos de cada tipo de virus encontrado en función de la edad. El más frecuentemente aislado fue VRS, llegando a suponer el 38,46 % de todos los aspirados nasofaríngeos positivos. Los siguientes en frecuencia fueron virus de influenza A (26,92 %), metapneumovirus (15,38 %), parainfluenza 3 (7,69 %), adenovirus (7,69 %) y finalmente virus de influenza B (3,85 %). Atendiendo a los grupos de edad, VRS se dio fundamentalmente en niños menores de 60 meses, especialmente en ≤ 24 meses. El virus de influenza A se encontró repartido de forma uniforme en los tres grupos etarios, sin embargo, los virus más nuevos como MPV y PIV 3 predominaron en ≤ 24 meses. Las neumonías víricas, representaron un 13,64 % en los mayores de 5 años.

Tipo de virus	≤ 24 meses		25-60 meses		>60 meses		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
VRS	5	41,67	4	40,00	1	25,00	10	38,46
Influenza A	2	16,67	3	30,00	2	50,00	7	26,92
Influenza B	0	0	1	10,00	0	0	1	3,85
MPV	2	16,67	1	10,00	1	50,00	4	15,38
PIV 3	2	16,67	0	0	0	0	2	7,69
Adenovirus	1	8,33	1	10,00	0	0	2	7,69

Tabla 5.8: Distribución de los diferentes virus encontrados en los aspirados nasofaríngeos según el rango de edad (n=86). VRS: virus respiratorio sincitial, MPV: metapneumovirus, PIV: parainfluenza.

5.7.2. Incidencia de los diferentes tipos de neumonía por edad

Tal y como se muestra en la tabla 5.9 y Fig. 5.11, las neumonías bacterianas de sospecha neumocócica, se dieron en mayor proporción en el rango de 25-60 meses, con un 48,78 %, coincidiendo con el rango predominante en la muestra. En cambio, las neumonías bacterianas atípicas constituyeron el 72,72 % de los pacientes de más de 5 años mientras que las neumonías víricas el 37,93 % de los ≤ 2 años. Se destaca los porcentajes de neumonías atípica y víricas en el resto de grupos pudiendo llegar próximos al 20 %.

Tipo de neumonía	≤ 24 meses		25-60 meses		>60 meses		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Bacteriana neumocócica	9	31,03	20	48,78	2	9,09	31	33,69
Bacteriana atípica	5	17,24	7	17,07	16	72,72	28	30,43
Vírica	11	37,93	6	14,63	3	13,63	20	21,74
Mixta	1	3,45	3	7,31	1	4,54	5	5,43
No clasificable	3	10,36	5	12,21	0	0	8	8,69
Total	29	31,53	41	46,74	22	23,91	92	100

Tabla 5.9: Distribución de los tipos de neumonía en cada grupo etario (n=92).

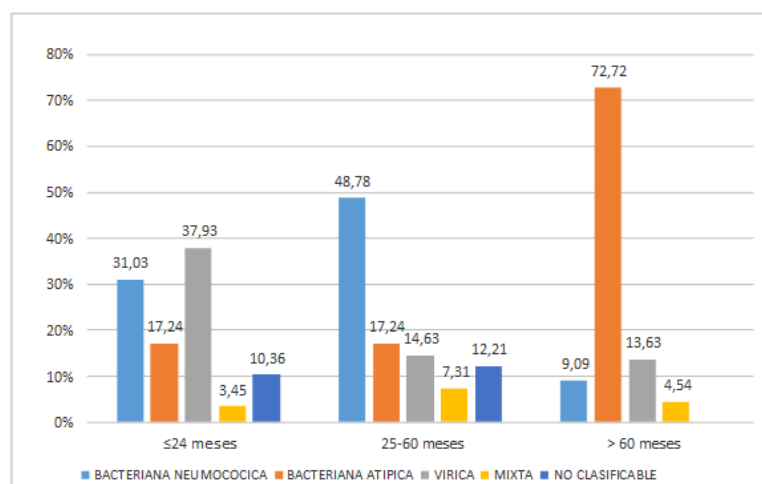


Figura 5.11: Distribución de los diferentes tipos de neumonía en función de la edad (n=92).

5.7.3. Incidencia de los diferentes tipos de neumonía por características clínicas

Fiebre. Tal y como se observa en la tabla 5.10 y Fig. 5.12, el 58,06 % de los pacientes con neumonía de sospecha neumocócica, presentó fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$, frente al 70 % de las víricas y 100 % de las mixtas.

De este modo, en todos los grupos de neumonía, la temperatura superior a 39°C fue la más frecuente. En concreto los virus encontrados en el aspirado nasofaríngeo relacionados con la fiebre elevada fueron: VRS, Influenza A y PIV 3. Un 10,71 % de las neumonías atípicas no presentaron nada de fiebre, frente al 6,45 % de las neumonías de sospecha neumocócica.

Fiebre/ Tipo de neumonía	Bacteriana neumocócica		Bacteriana atípica		Vírica		Mixta		No clasificable	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Ausente	2	6,45	3	10,71	0	0	0	0	0	0
37-37,9°C	0	0	2	7,14	3	15,00	0	0	0	0
38-38,9°C	11	35,48	9	32,14	3	15,00	0	0	1	12,50
$\geq 39^{\circ}\text{C}$	18	58,06	14	50,00	14	70,00	5	100	7	87,50

Tabla 5.10: Distribución de los rangos de temperatura máxima en relación a los diferentes tipos de neumonía (n=92).

Por otro lado, del total de pacientes con fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$, el 31,03 % hacían referencia a neumonías

de sospecha neumocócica, el 24,14 % a neumonías atípicas, el 24,14 % a neumonías víricas y hasta un 12,06 % a neumonías no clasificables.

Del grupo de pacientes con ausencia de fiebre, un 60 % eran neumonías atípicas y un 40 % neumonías de sospecha neumocócica. En aquellos con temperatura entre 37-37,9°C, el 60 % eran neumonías víricas y el 40 % neumonías atípicas.

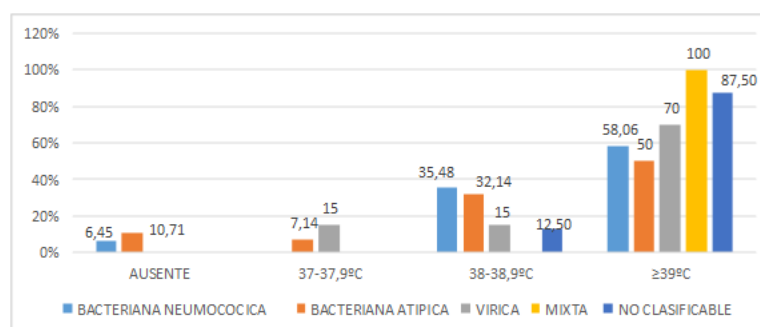


Figura 5.12: Distribución de los diferentes tipos de neumonía en función del rango de temperatura al diagnóstico (n=92).

Tos. Las neumonías de sospecha neumocócica presentaron tos intensa en un 64,51 %, menos que en el resto de neumonías: atípica (71,42 %), vírica (70 %) y mixta (60 %). La tos estuvo ausente en el 3,22 % de las neumonías de sospecha neumocócica y en el 3,57 % de las neumonías atípicas (ver tabla 5.11).

Tos/ Tipo de neumonía	Bacteriana neumocócica		Bacteriana atípica		Vírica		Mixta		No clasificable	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Ausente	1	3,22	1	3,57	0	0	0	0	1	12,50
Esporádica	4	12,90	6	21,42	2	10,00	1	20,00	1	12,50
Frecuente	6	19,35	1	3,57	4	20,00	1	20,00	0	0
Intensa	20	64,51	20	71,42	14	70,00	3	60,00	6	75,00

Tabla 5.11: Distribución de las características de la tos en función del tipo de neumonía (n=92).

Del total de pacientes que refirieron tos intensa, un 31,74 % eran neumonías de sospecha neumocócica, un 31,74 % neumonías atípicas, un 22,22 % neumonías víricas y un 4,76 % neumonías mixtas. La tos referida como frecuente, se relacionó con mayor frecuencia con neumonías de sospecha neumocócica con un 50 %, la tos esporádica con la neumonía atípica con un 42,85 % y la ausencia de tos con un 33,33 % en cada una.

Lo más frecuente en las neumonías víricas fue que la tos se refiriera como intensa o frecuente, en cambio en la atípica fue la tos ausente o esporádica, y en la neumonía de sospecha neumocócica fue la tos frecuente e incluso ausente (ver Fig. 5.13).

Frecuencia respiratoria: taquipnea. La valoración de la frecuencia respiratoria fue recogida en 80 pacientes de los 92. Las neumonías de sospecha neumocócica presentaron taquipnea en el 32,25 % de los pacientes (ver tabla 5.12), similares a las neumonías víricas (30 %) y mixtas (40 %). En contraste con las neumonías atípicas en las cuales un 64,28 % mostró taquipnea al diagnóstico.

Si valoramos el total de pacientes con taquipnea (ver Fig. 5.14), el 47,36 % se correspondieron a neumonías atípicas, frente al 26,31 % de las de sospecha neumocócica y al 15,78 % de las víricas.

Dificultad respiratoria. La mayoría de los pacientes no mostró signos de dificultad respiratoria (75 %), sin embargo, las neumonías víricas (30 %) y las de sospecha neumocócica (16,12 %) fueron los que con mayor probabilidad se relacionaron con tiraje subcostal e intercostal (tabla 5.13). Signos

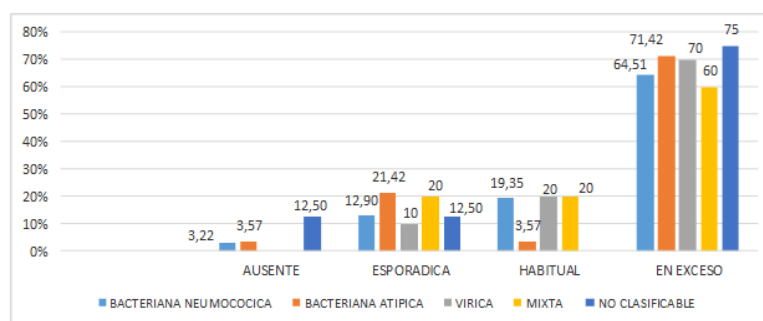


Figura 5.13: Distribución de las características de la tos en cada tipo de neumonía (n=92).

Taquipnea/ Tipo de neumonía	Bacteriana neumocócica		Bacteriana atípica		Vírica		Mixta		No clasificable	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Si	10	32,25	18	64,28	6	30,00	2	40,00	2	25,00
No	18	58,06	8	28,57	11	55,00	1	20,00	4	50,00
No sé	3	9,60	2	7,14	3	15,00	2	40,00	2	25,00

Tabla 5.12: Distribución de la presencia de taquipnea en los diferentes tipos de neumonía (n=80).

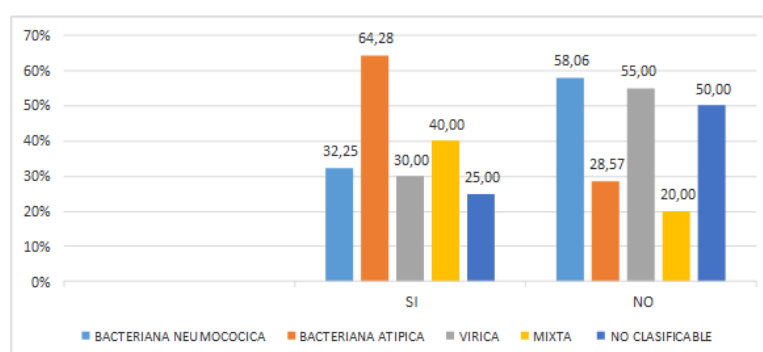


Figura 5.14: Distribución de la presencia de taquipnea (si/no) en relación al tipo de neumonía (n=80).

Dificultad respiratoria/ Tipo de neumonía	Bacteriana neumocócica		Bacteriana atípica		Vírica		Mixta		No clasificable	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Ausente	23	74,19	25	89,28	12	60,00	3	60,00	6	75,00
Tiraje subcostal	3	9,67	2	7,14	1	5,00	1	20,00	4	12,50
Tiraje subcostal + intercostal	5	16,12	0	0	6	30,00	2	0	1	12,50

Tabla 5.13: Distribución de los tipos de dificultad respiratoria en cada tipo de neumonía (n=92).

de hipoperfusión se observaron en el 20 % de neumonías mixtas, 5 % de las víricas y 3,57 % de las neumonías atípicas.

En aquellos pacientes en los que predominaron el tiraje subcostal único (ver Fig. 5.15), el 37,50 % hacían referencia a neumonías de sospecha neumocócica, un 25 % a neumonías atípicas y un 12,50 % a víricas y mixtas. Dentro del grupo de pacientes con tiraje subcostal e intercostal, el 50 % eran neumonías por virus y un 41,67 % neumonías de sospecha neumocócica. Los signos de hipoperfusión se refirieron en el 33,33 % a neumonías atípicas, víricas y mixtas repartidas de forma equitativa.

Saturación de oxígeno. La saturación de oxígeno no se pudo medir en 8 pacientes del total de 92. La mayoría (59,78 %; IC 95: 49,57 a 69,22 %) presentó cifras normales superiores al 95 % en todos los tipos

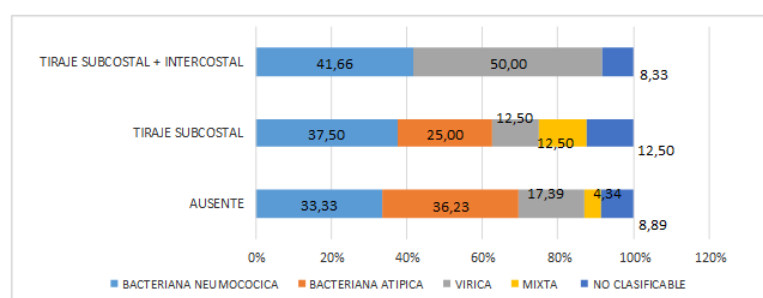


Figura 5.15: Distribución de los tipos de dificultad respiratoria en cada tipo de neumonía (n=92).

de neumonía. Tal y como se muestra en la tabla 5.14 y Fig. 5.16, las neumonías víricas fueron las que se relacionaron con mayor frecuencia a saturaciones de oxígeno entre 91-92 % con un 15 % y menores a 90 % con el 10 %.

Saturación de oxígeno/ Tipo de neumonía	Bacteriana neumocócica		Bacteriana atípica		Vírica		Mixta		No clasificable	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
No medida	0	0	4	14,28	1	5,00	1	20,00	2	25,00
>95 %	20	64,51	17	60,71	11	55,00	2	40,00	5	62,50
93-95 %	10	32,25	4	14,28	3	15,00	2	40,00	0	0
91-92 %	1	3,22	2	7,14	3	15,00	0	0	1	12,50
≤90 %	0	0	1	3,57	2	10,00	0	0	0	0

Tabla 5.14: Distribución de los valores de saturación de oxígeno en cada tipo de neumonía (n=84).

Por otro lado, el rango de saturación de oxígeno 93-95 % fue más frecuente en neumonías de sospecha neumocócica (52,63 %), el rango de 91-92 % en neumonías víricas (42,85 %) al igual que en el rango de ≤90 % (66,66 %).

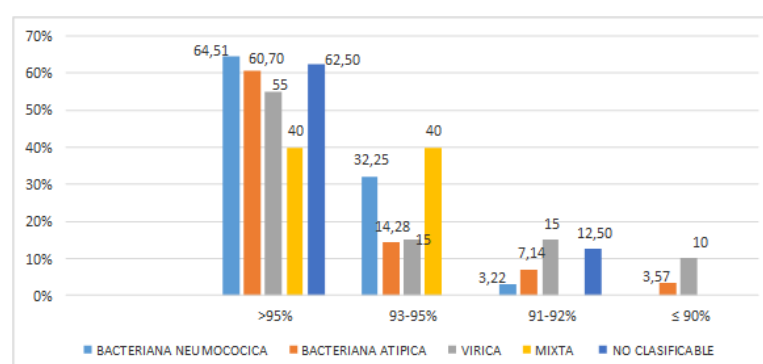


Figura 5.16: Distribución de los rangos de saturación de oxígeno en cada tipo de neumonía (n=84).

Otros síntomas. De los 92 pacientes, 8 no presentaron ningún otro síntoma asociado, sin embargo, el más frecuentemente encontrado fue la rinitis/mucosidad nasal en todos los grupos de neumonías con un 68,48 % (IC 95: 58,41 a 77,07 %), pudiendo alcanzar el 90 % en las neumonías víricas y el 70,96 % de las bacterianas de sospecha neumocócica (ver tabla 5.15 y Fig. 5.17). En este último tipo, la clínica abdominal y la afectación del estado general llegaron a alcanzar el 19,35 % cada una. En cambio, en las neumonías atípicas, predominó la afectación del estado general (17,85 %), clínica abdominal (14,28 %), la cefalea (14,28 %) y el dolor costal (10,71 %), siendo este último incluso más frecuente que en las de

Otros síntomas/ Tipo de neumonía	Bacteriana neumocócica		Bacteriana atípica		Vírica		Mixta		No clasificable	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Ninguno	2	6,45	5	17,85	0	0	1	20,00	0	0
Rinitis/mucosidad	22	70,96	12	42,85	18	90,00	4	80,00	7	87,50
Clínica abdominal	6	19,35	4	14,28	4	20,00	0	0	3	60,00
Cefalea	3	9,67	4	14,28	1	5,00	0	0	1	20,00
Odinofagia	2	6,45	2	7,14	1	5,00	0	0	0	0
Conjuntivitis	0	0	0	0	4	20,00	0	0	0	0
Afectación del estado general	6	19,35	5	17,85	4	20,00	2	40,00	1	20,00
Dolor costal	1	3,22	3	10,71	1	5,00	0	0	0	0
Rash/exantema	2	6,45	1	3,57	0	0	0	0	0	0

Tabla 5.15: Distribución de otros síntomas encontrados al diagnóstico de los diferentes tipos de neumonía (n=92).

sospecha neumocócica (3,22 %). En las neumonías víricas destacó la clínica abdominal (20 %), conjuntivitis (20 %), afectación del estado general (20 %) y hasta un 5 % de dolor costal.

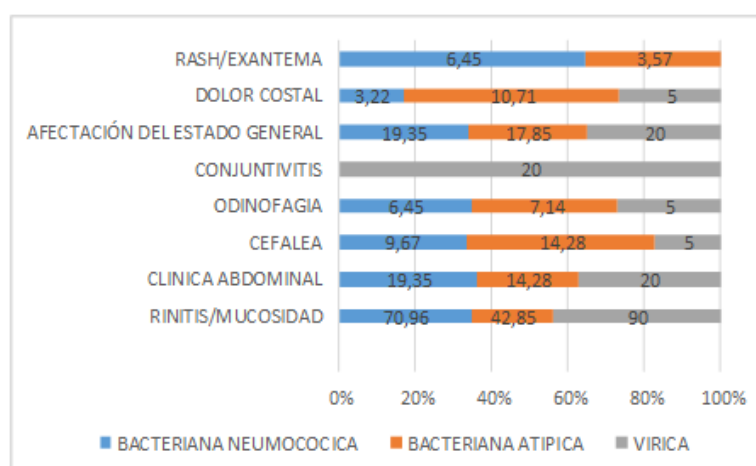


Figura 5.17: Distribución de otros síntomas encontrados al diagnóstico de los diferentes tipos de neumonía (n=92).

Del total de pacientes que presentaron mucosidad nasal, el 34,92 % eran pacientes con neumonías de sospecha neumocócica y el 28,57 % con neumonías por virus. La presentación de clínica abdominal fue similar en todos los grupos de neumonía. Del total de pacientes que presentó cefalea, el 44,40 % eran casos con neumonías atípicas y del total de pacientes con odinofagia un 40 % eran neumonías de sospecha neumocócica y 40 % neumonías atípicas. El 100 % de los pacientes que presentaron conjuntivitis, se correspondieron con neumonías por virus. La afectación del estado general fue también algo común en todos los tipos, siendo mayor en las neumonías de sospecha neumocócica con un 33,33 % si comparamos con el total de pacientes que presento ese síntoma.

Destacar que los pacientes con dolor costal, se diagnosticaron como neumonía atípica en el 60 % de los casos, frente a neumonías típicas (20 %) y víricas (20 %). El 66,60 % del total de pacientes que presentó rash/exantema eran neumonías de sospecha neumocócica con un 66,67 % y el restante eran neumonías atípicas.

5.7.4. Incidencia de los diferentes tipos de neumonía por características radiológicas

La tabla 5.16 y Fig. 5.18 reflejan el tipo de patrón radiológico más frecuente en cada tipo de neumonía. Un único caso de neumonía por *M. pneumoniae* no pudo ser clasificada en ningún patrón radiológico por el investigador.

Patrón radiológico/ Tipo de neumonía	Bacteriana neumocócica		Bacteriana atípica		Vírica		Mixta		No clasificable	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Alveolar	17	54,83	15	55,55	10	50,00	3	60,00	4	50,00
Intersticial	6	19,35	7	25,92	4	20,00	1	20,00	0	0

Tabla 5.16: Distribución de los tipos de patrón radiológico en función del tipo de neumonía (n=91).

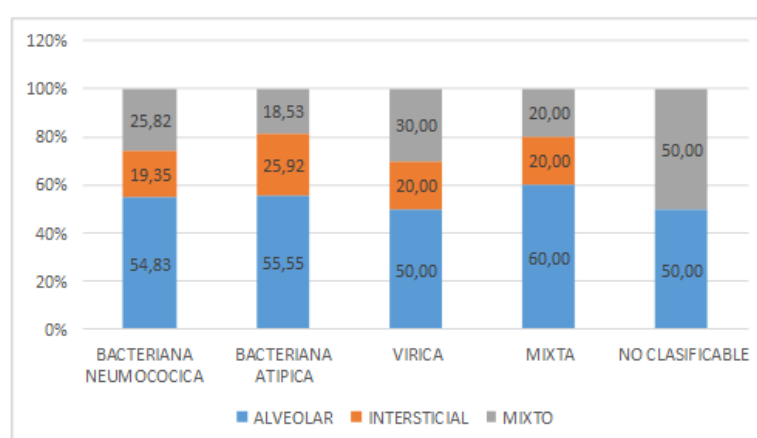


Figura 5.18: Distribución de los tipos de patrón radiológico en función del tipo de neumonía (n=91).

Se observa como el patrón alveolar se presentó de forma equitativa en los distintos tipos de neumonía (ver Fig. 5.19), siendo en las bacterianas de sospecha neumocócica ligeramente mayor (34,69 %). En cambio, del total de pacientes con patrón intersticial, hicieron referencia con mayor frecuencia a neumonías atípicas (38,88 %) y del total de pacientes con patrón mixto eran fundamentalmente neumonías de sospecha neumocócica (33,33 %) y neumonías víricas (25 %).

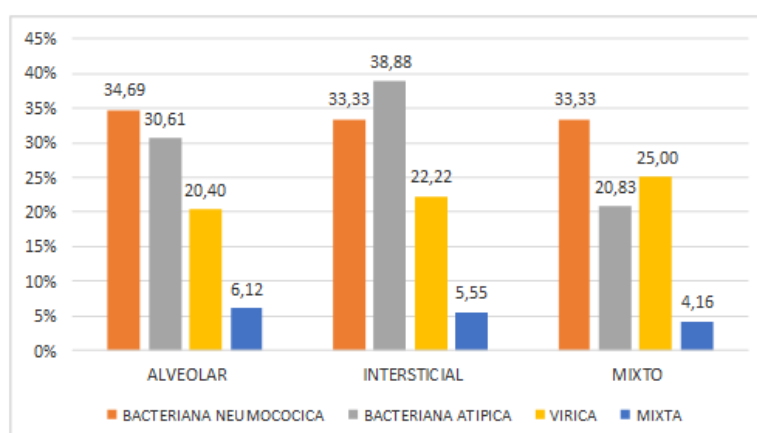


Figura 5.19: Distribución de los tipos de neumonía en función del patrón radiológico (n=91).

En concreto, en las neumonías por VRS predominaron el patrón mixto (50 %) y el alveolar (40 %), siendo escaso el intersticial. En cambio, las neumonías por el virus de influenza A se reflejaron más bien como patrón alveolar en la mayoría de los casos (71,42 %).

Otro dato interesante a analizar, fue la variación del patrón radiológico en función de la edad de los pacientes. El patrón alveolar fue el más frecuente en todos los grupos de edad, fundamentalmente en menores de 5 años, llegando a suponer el 57,14 %.

Por otro lado (ver tabla 5.17), el patrón intersticial se observó con más frecuencia en mayores de 2 años (72,22 %) que en ≤ 2 años y el patrón mixto en ≤ 2 años (37,50 %) llegando a disminuir con la edad hasta un 16,67 % en mayores de 5 años.

Patrón radiológico/ Edad	≤ 24 meses		25-60 meses		>60 meses	
	N	%	N	%	N	%
Alveolar	15	51,72	22	53,66	12	57,14
Intersticial	5	17,24	8	19,51	5	23,80
Mixto	9	31,04	11	26,83	4	19,04

Tabla 5.17: Distribución del patrón radiológico en función del rango de edad (n=91).

Tal y como se muestran en la Fig. 5.20, en pacientes ≤ 24 meses y en edades entre 25-60 meses destacó el patrón alveolar (51,72 % y 53,66 % respectivamente) mientras que en mayores de 60 meses el patrón alveolar (57,14 %) fue mayor que el intersticial (23,80 %).

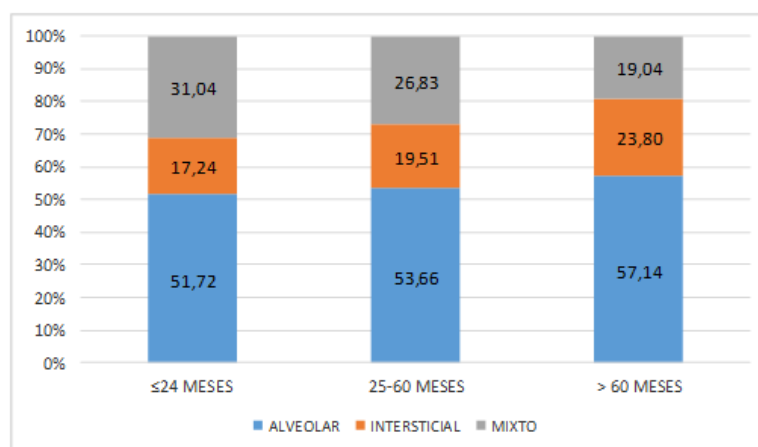


Figura 5.20: Distribución de los diferentes patrones radiológicos en cada rango de edad (n=91).

5.7.5. Incidencia de los diferentes tipos de neumonía por características analíticas

Se pudo obtener muestra de sangre para hemograma en 88 pacientes y en 84 pacientes para el análisis de PCR.

Al separar los diferentes rangos de recuento leucocitario con el tipo de neumonía (ver Fig. 5.21), se observa como en las neumonías de sospecha neumocócica, el rango predominante fue el de 5.000-9.999/mm³ (44,82 %), seguido muy de cerca por el rango 10.000-15.000/mm³. (34,48 %). Del mismo modo ocurrió con las neumonías atípicas, con un 46,42 % en rango de 5.000-9.999/mm³, sin embargo, en las neumonías por virus y mixtas destacó el porcentaje de leucocitosis por encima de 15.000/mm³, en comparación con el resto (31,57 % y 60 %, respectivamente).

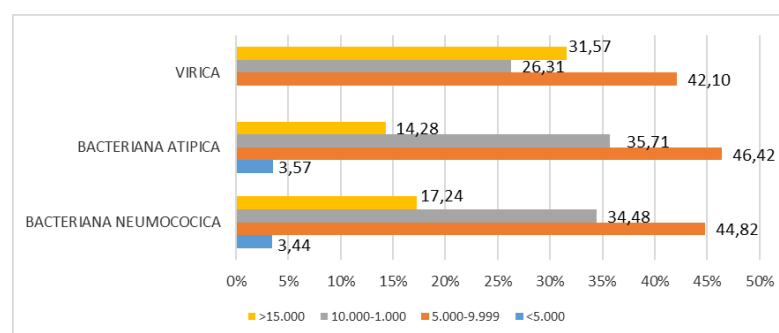


Figura 5.21: Distribución de los rangos de valores de leucocitos en función del tipo de neumonía (n=88).

Tal como se muestra en la Fig. 5.22, el rango de neutrófilos 1.500-8.000/mm³ fue el predominante en todos los tipos de neumonía, excepto en las neumonías mixtas donde el más prevalente fue el de >10.000/mm³ neutrófilos con un 60 %. Este rango de >10.000/mm³ neutrófilos, se dio también de forma importante en el resto de neumonías: bacterianas de sospecha neumocócica en un 13,79 % bacterianas atípicas en 14,28 % y víricas en el 15,78 %.

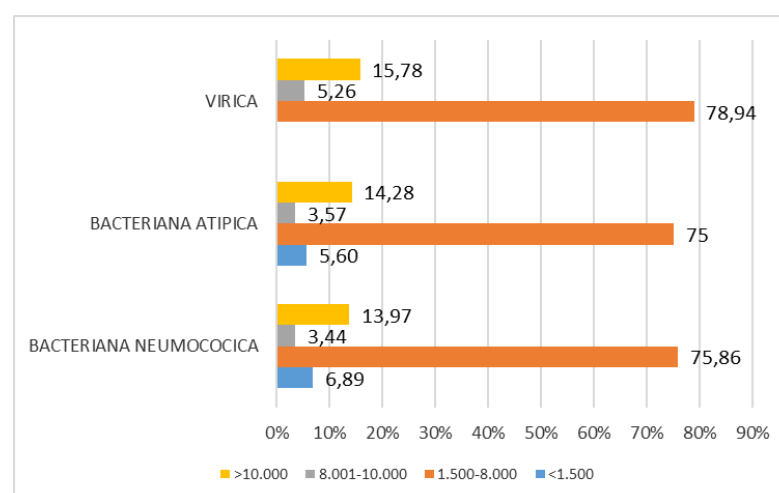


Figura 5.22: Distribución de los rangos de valores absolutos de neutrófilos en función del tipo de neumonía (n=88).

Los valores de PCR negativos fueron los más frecuentes en todos los grupos de neumonía (Fig. 5.23), siendo más frecuente en neumonías bacterianas atípicas (84 %) que en la bacterianas de sospecha neumocócica (65,52 %) y en las víricas (52,63 %). Por el contrario, PCR elevadas con cifras >6mg/dL, se observaron sobre todo en neumonías víricas (36,84 %) y en menor proporción en las bacterianas de sospecha neumocócica (24,14 %). Ninguna neumonía atípica de nuestra serie mostró cifras de PCR >6 mg/dL.

5.7.6. Incidencia de los diferentes tipos de neumonía por tipo de tratamiento

El tratamiento antibiótico se realizó en función de la sospecha inicial del tipo de neumonía por cada investigador. Posteriormente, se analizó si el tratamiento iniciado se correspondía con el diagnóstico final del tipo de neumonía:

- Neumonías bacterianas de sospecha neumocócica (n=31): el 80,64 % fueron tratados con amoxicilina, 9,67 % con la asociación amoxicilina-macrólido y un 9,67 % con otros (incluye tratamiento

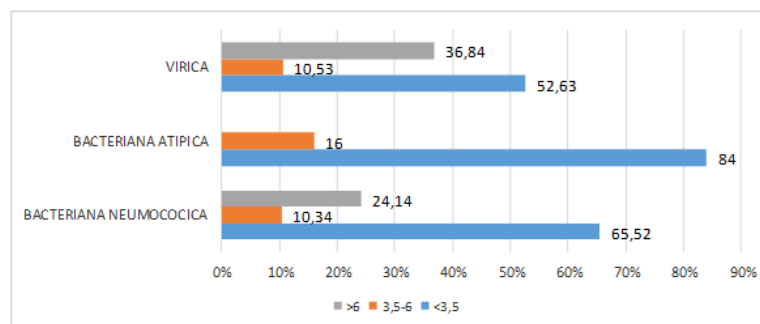


Figura 5.23: Distribución de los rangos de valores de PCR (mg/dL) en función del tipo de neumonía (n=84).

intravenoso con ampicilina, cefotaxima y/o gentamicina).

- Neumonías bacterianas atípicas (n=28): el 50 % recibieron amoxicilina, 25 % macrólido y un 21,42 % asociación amoxicilina-macrólido. Un caso (3,57 %) recibió tratamiento con amoxicilina-clavulánico.
- Neumonías víricas (n=20): un 55 % se trataron con amoxicilina, un 15 % con amoxicilina-macrólido y hasta un 30 % otros (ampicilina intravenosa).
- Neumonías mixtas (n=5): el 80 % recibieron amoxicilina y el 20 % amoxicilina-macrólido.
- Neumonías no clasificables (n=8): se utilizó amoxicilina en el 87,50 % y en un 12,50 % otros (ampicilina intravenosa).

5.8. Incidencia de los diferentes tipos de neumonía por características evolutivas

Las características evolutivas las separamos en 3 bloques atendiendo a los controles consensuados para el estudio. Un paciente no acudió a ningún control tras el diagnóstico e inicio del tratamiento.

- *Control evolutivo a las 48 horas*: ingresaron 6 pacientes (6,59 %; IC 95 %: 3,06 a 13,65 %) haciendo referencia a 3 neumonías víricas, 2 de sospecha neumocócica, y una mixta. La persistencia de fiebre por encima de 38°C se dio en el 23,07 % (IC 95: 15,62 a 32,62 %), fundamentalmente en neumonías de sospecha neumocócica (28,57 %) y víricas (28,57 %). El 9,52 % eran neumonías atípicas, el 14,28 % mixtas y el 19,04 % no clasificables. Un 9,89 % (IC 95: 5,29 a 17,74 %) presentaban todavía signos de dificultad respiratoria de los cuales, un 66,66 % eran neumonías víricas y el 11,11 % de sospecha neumocócica.
- *Control evolutivo a los 7-10 días*: todos los pacientes estaban ya afebriles en relación al episodio de neumonía. Entre este control clínico y el de 48 horas, la temperatura >39°C se dio en un caso de neumonía no clasificable, siendo 8 casos con temperaturas máximas de 38-39°C (3 casos de neumonía de sospecha neumocócica, uno de atípica, 1 vírica, 2 mixta y 1 no clasificable). El 3,29 % (IC 95: 1,13 a 9,25 %) continuaban con algún signo de dificultad respiratoria (neumonía de sospecha neumocócica y vírica). La tos persistía en el 47,25 % (IC 95: 37,32 a 57,41 %) de nuestros pacientes con los siguientes diagnósticos: 39,53 % neumonías de sospecha neumocócica, 18,60 % atípicas, 18,60 % víricas, 11,62 % mixtas y 11,62 % no clasificables. Los virus que se detectaron en

pacientes con tos persistente fueron virus respiratorio sincitial, Influenza A, metapneumovirus, parainfluenza 3 y adenovirus. La auscultación cardiopulmonar estaba todavía alterada en el 20,87 % (IC 95: 13,79 a 30,32 %), fundamentalmente en neumonías atípicas (26,31 %), mixtas (21,05 %) y de sospecha neumocócica (21,05 %). El 15,78 % eran neumonías por virus, especialmente MPV.

- *Control evolutivo al mes:* había ingresado un paciente con neumonía por VRS por mala evolución. En este control, todos los pacientes estuvieron sin fiebre, solamente dos casos (2,19 %; IC 95: 0,60 a 7,66 %) presentaron signos de dificultad respiratoria mínimos. La auscultación cardiopulmonar se mantuvo alterada en el 7,69 % (IC 95: 3,78 a 15,04 %) representando todos los tipos de neumonía excepto la de sospecha neumocócica. En cambio, hasta en un 14,28 % (IC 95: 8,54 a 22,92 %) de los pacientes persistía la tos en todos los tipos de neumonía, destacando entre los virus VRS y MPV.

5.9. Estudio de concordancia entre el diagnóstico clínico-radiológico con respecto al diagnóstico serológico utilizado como *gold standard* del diagnóstico de neumonía atípica

Se estudió la concordancia entre el diagnóstico *inicial* de sospecha de neumonía atípica basado en las características clínicas-radiológicas y el diagnóstico de neumonía atípica en base a la serología positiva de *M. pneumoniae*. No se añadieron diagnósticos iniciales de neumonía no clasificable y aquellas neumonías que finalmente se catalogaron como mixtas (coexistiendo *M. pneumoniae* con otro germen) para facilitar el análisis de concordancia. Encontramos un coeficiente de kappa 0,26 que según la clasificación de Freiss es una correlación débil (ver tabla 5.18).

De este modo, el diagnóstico de sospecha de neumonía atípica fue acertado únicamente en 6 de 28 casos (21,42 %), sin embargo, el diagnóstico de neumonía no atípica fue correcto en el 91,66 % (44 casos de 48). El VPP fue de 60 % (IC 95: 29,64 a 90,36 %) y el VPN de 66,67 % (IC 95: 55,30 a 78,04 %).

La sensibilidad del diagnóstico clínico de neumonía atípica fue del 21,43 % (IC 95: 6,23 a 36,63 %), la especificidad del 91,67 % (IC 95: 83,85 a 99,49 %), la PFP (probabilidad de falsos positivos) 8,33 %, PFN (probabilidad de falsos negativos) 78,57 % y con RPP de 2,57 (IC 95: 0,79 a 8,34) y RPN de 0,86 (IC 95: 0,66 a 1,12).

Estos coeficientes de probabilidades (según el *Evidence-Based Medicine Working Group*) indican que generan cambios pequeños (en ocasiones importantes) de la probabilidad.

	Serología positiva	Serología negativa	Total
Neumonía atípica	6	4	10
Neumonía no atípica	22	44	66
Total	28	48	76

Tabla 5.18: Número de casos del resultado de la serología para *M. pneumoniae* y el diagnóstico de sospecha de neumonía.

5.10. Estudio de concordancia entre el diagnóstico clínico-radiológico con respecto al diagnóstico del aspirado nasofaríngeo utilizado como *gold standard* del diagnóstico de neumonía vírica

Se estudió la concordancia entre el diagnóstico *inicial* de sospecha de neumonía vírica de cada investigador basado en las características clínicas-radiológicas y el diagnóstico en base al resultado del aspirado nasofaríngeo. No se añadieron diagnósticos iniciales de neumonía no clasificable y aquellas neumonías que finalmente se catalogaron como mixtas (coexistiendo *M. pneumoniae* con otros virus) para facilitar el análisis de concordancia. Encontramos un coeficiente de kappa 0,16 que según la clasificación de Freiss es una correlación pobre (ver tabla 5.19).

De este modo, el diagnóstico de sospecha de neumonía vírica fue acertado únicamente en 4 de 20 casos (20 %), sin embargo, el diagnóstico de neumonía no vírica fue correcto en el 75,40 % (56 casos de 61). El VPP fue de 44,44 % (IC 95: 11,98 a 76,91 %) y el VPN de 77,78 % (IC 95: 68,20 a 87,38 %).

La sensibilidad fue del 20 % (IC 95: 2,47 a 37,53 %), la especificidad del 91,80 % (IC 95: 84,92 a 98,69 %), la PFP 8,20 %, PFN 80 % y con RPP de 2,44 (IC 95: 0,72 a 8,21) y RPN de 0,87 (IC 95: 0,65 a 1,17). Estos coeficientes de probabilidades indican que generan cambios pequeños (en ocasiones importantes) de la probabilidad.

	Aspirado nasofaríngeo positivo	Aspirado nasofaríngeo negativo	Total
Neumonía vírica	4	5	9
Neumonía no vírica	16	56	72
Total	20	61	81

Tabla 5.19: Número de casos del resultado del aspirado nasofaríngeo y el diagnóstico de sospecha de neumonía.

5.11. Estudio de concordancia entre el diagnóstico inicial de sospecha del tipo de neumonía y el diagnóstico final basado en las pruebas diagnósticas

Tal y como muestra la tabla 5.20, las neumonías de sospecha neumocócica fueron las que con mayor frecuencia se diagnosticaron inicialmente (41,30 %), frente al 33,70 % que fueron diagnosticadas al final. Las neumonías atípicas fueron más frecuentes en el diagnóstico final (30,34 %) que en el diagnóstico inicial de sospecha (16,30 %), del mismo modo que ocurrió con las neumonías víricas, las cuales inicialmente fueron menos frecuentes (9,78 %) que en el diagnóstico final (21,74 %). Las neumonías mixtas, comprendieron el 25 % del diagnóstico de sospecha, y finalmente alcanzaron un 5,43 % en el diagnóstico final.

En la tabla 5.21 se observa un coeficiente de kappa 0,079 que según la clasificación de Freiss es una correlación pobre.

Diagnóstico inicial de sospecha		Tipo de neumonía	Diagnóstico final	
N	%		N	%
38	41,30	Bacteriana neumocócica	31	33,70
15	16,30	Bacteriana atípica	28	30,43
9	9,78	Vírica	20	21,74
23	25,00	Mixta	5	5,43
7	7,61	No clasificable	8	8,70

Tabla 5.20: Distribución de los diferentes tipos de neumonía en el diagnóstico inicial y el final (n=92).

Diagnóstico inicial de sospecha del tipo de neumonía	Diagnóstico final del tipo de neumonía					Total
	Bacteriana neumocócica	Bacteriana atípica	Vírica	Mixta	No clasificable	
Bacteriana neumocócica	15	10	5	4	4	38
Bacteriana atípica	3	9	2	1	0	15
Vírica	4	1	4	0	0	9
Mixta	8	4	7	0	4	23
No clasificable	1	4	2	0	0	7
Total	31	28	20	5	8	92

Tabla 5.21: Número de casos del diagnóstico inicial de sospecha de cada tipo de neumonía y del diagnóstico final.

5.12. Estudio comparativo de las variables cuantitativas y cualitativas por tipos de neumonía

5.12.1. Estudio comparativo neumonía atípica vs. neumonía no atípica

Sexo y edad. Entre los pacientes con neumonía atípica, el 64,29 % fueron mujeres, siendo en las no atípicas el 48,44 %. En la tabla 5.22 se puede observar la distribución por sexo de ambos grupos de neumonía, aunque las diferencias no fueron significativas (χ^2 : 1,38; $p=0,2401$).

Sexo	Neumonía atípica N=28		Neumonía no atípica N=64	
	N	%	N	%
Femenino	18	64,28	31	48,43
Masculino	10	35,71	33	51,56

Tabla 5.22: Distribución por sexo de las neumonías atípicas y no atípicas.

En relación a la edad (ver tabla 5.23), las neumonías no atípicas representaron la mayoría de las neumonías en menores de 5 años con un 90,62 %, sin embargo, las neumonías atípicas prevalecieron en los mayores de 5 años con un 57,14 % y de forma significativa (OR: 3,03; IC 95: 1,52-6,06; χ^2 :24,42; $p<0,001$).

En cambio, si ponemos el punto de corte en 2 años (ver tabla 5.24), no existieron diferencias significativas entre la edad y estos dos tipos de neumonía (χ^2 mediante corrección de Yates: 3,48; $p=0,0623$).

En la tabla 5.25, se observa como las neumonías atípicas son más frecuentes en mayores de 5 años (57,14 %) con respecto a los pacientes con edad igual o menor a 2 años (17,85 %), de forma estadística-

Edad	Neumonía atípica N=28		Neumonía no atípica N=64	
	N	%	N	%
≤ 5 años	12	42,85	58	90,62
>5 años	16	57,14	6	9,37

Tabla 5.23: Distribución por edad de las neumonías atípicas y no atípicas, proponiendo punto de corte los 5 años.

Edad	Neumonía atípica N=28		Neumonía no atípica N=64	
	N	%	N	%
≤ 2 años	5	17,85	24	37,50
>2 años	23	82,14	40	62,50

Tabla 5.24: Distribución por edad de las neumonías atípicas y no atípicas, proponiendo punto de corte los 2 años.

Edad	Neumonía atípica N=28		Neumonía no atípica N=64	
	N	%	N	%
≤ 2 años	5	17,85	24	37,50
>2 años	16	57,14	6	9,37

Tabla 5.25: Distribución por edad de las neumonías atípicas y no atípicas, proponiendo punto de corte los 2 y 5 años.

mente significativa, con una probabilidad mayor en el primer grupo de tener una neumonía atípica (OR: 3,04; IC 95: 1,50 a 6,12; χ^2 :13,69; $p<0,001$).

Analizando la edad como variable cuantitativa (ver tabla 5.26), la edad media en meses fue significativamente mayor en las neumonías atípicas ($74,25 \pm 42,21$ meses) que en el resto ($35,92 \pm 33,81$ meses): DM: 38,32 (IC 95: 20,11 a 56,54; U de Mann Whitney: 389; $p<0,001$).

Edad (meses)	Neumonía atípica N=28	Neumonía no atípica N=64
Media	74,25	35,92
Desviación estándar	42,21	33,81
Mediana	72,00	28,50
Rango intercuartílico	41,00-101,25	17,75-40,25
Moda	20,00	25,00

Tabla 5.26: Distribución de la edad en meses de las neumonías atípicas y las no atípicas.

Cuando se analizó en edad decimal (ver tabla 5.27), también fue significativamente mayor en las

Edad (edad decimal)	Neumonía atípica N=28	Neumonía no atípica N=64
Media	6,18	3,00
Desviación estándar	3,52	2,82
Mediana	6,01	2,37
Rango intercuartílico	3,41-8,44	1,48-3,35
Moda	1,67	2,08

Tabla 5.27: Distribución de la edad decimal (años) de las neumonías atípicas y las no atípicas.

neumonías atípicas ($6,18 \pm 3,52$ años) que en el resto ($3,00 \pm 2,82$ años): DM: 3,18 (IC 95: 1,80 a 4,56; U de Mann Whitney: 389; $p < 0,001$).

Distribución estacional en meses. En la Fig. 5.24 vemos como noviembre fue el mes en el que se detectaron mayor número de casos; neumonías atípicas un 17,85 % y no atípicas un 23,44 %. Abril fue el segundo mes en neumonías atípicas más frecuentes (17,85 %) frente al resto de neumonías que se dieron más en mayo (12,50 %) y febrero (10,93 %). No existieron diferencias significativas entre neumonías atípicas y el resto en cuanto a su distribución por meses (prueba exacta de Fisher: $p = 0,6388$).

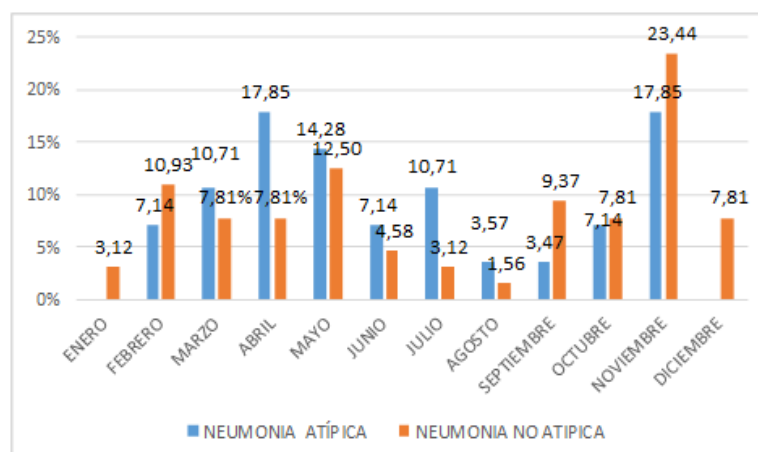


Figura 5.24: Distribución de las neumonías atípicas y no atípicas en cada mes del año (n=92).

Antecedentes personales respiratorios: bronquitis y neumonía. En cuanto a los antecedentes de bronquitis de repetición y neumonías previas, se aprecia que no existieron diferencias significativas entre ambos grupos (ver tabla 5.28).

Antecedentes respiratorios	Neumonía atípica N=28		Neumonía no atípica N=64		Valor p
	N	%	N	%	
Bronquitis	5	17,86	17	26,56	0,3677
Neumonía	2	7,14	7	10,94	0,5729

Tabla 5.28: Distribución de los antecedentes respiratorios en neumonías atípicas y no atípicas.

El porcentaje de antecedentes de bronquitis de repetición fue mayor en el caso de las neumonías no atípicas (26,56 %) que en las atípicas (17,86 %) sin que la diferencia fuera significativa (χ^2 mediante

corrección de Yates: 0,40; $p=0,5253$). Del mismo modo ocurre con respecto al antecedente de neumonías siendo del 7,14 % en los casos de neumonía atípica y el 10,94 % en el resto (prueba exacta de Fisher: $p=0,717$) (Fig. 5.25).

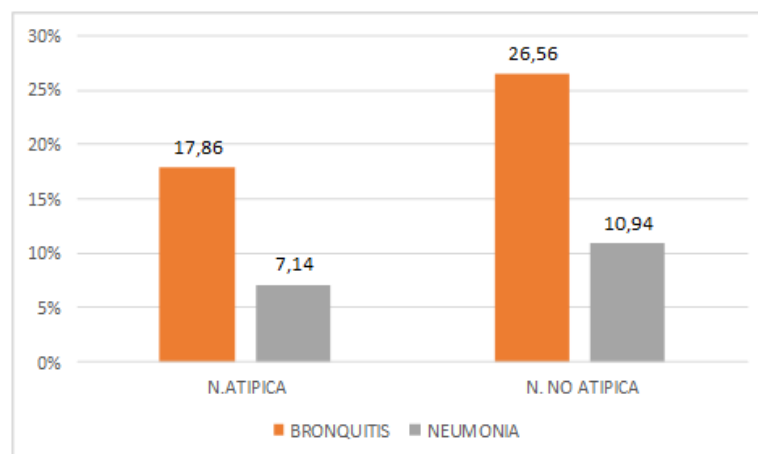


Figura 5.25: Distribución de los antecedentes de neumonía y bronquitis en neumonías atípicas y no atípicas (n=92).

Presentación clínica. Tal y como se muestra en la tabla 5.29, no existieron diferencias significativas en cuanto a la presentación clínica entre neumonías atípicas y no atípicas, así como en determinados signos objetivables en la consulta. Se observa como la fiebre superior a 38°C se dio en el 82,14 % de los pacientes con neumonía atípica de forma no significativamente menor (χ^2 mediante corrección de Yates; $p=0,2890$). La tos intensa en el 71,42 %, algo mayor que en el otro grupo, pero no en proporción significativa (χ^2 mediante corrección de Yates: 0,02, $p=0,8736$). Otros síntomas que no se relacionaron de forma significativa con neumonías atípicas fueron la clínica digestiva (14,28 %) (χ^2 mediante corrección de Yates: 0,15; $p=0,6940$), la conjuntivitis (0 %) (prueba exacta de Fisher: $p=0,3101$), la afectación del estado general (17,85 %) (χ^2 mediante corrección de Yates: 0,07; $p=0,9901$), el dolor costal (10,71 %) (prueba exacta de Fisher: $p=0,1631$), la odinofagia (7,14 %) (prueba exacta de Fisher: $p=0,9983$), el rash cutáneo (3,12 %) (prueba exacta de Fisher: $p=0,9911$) y la hipoxemia ($\text{SatO}_2 < 92\%$) (10,93 %) (prueba exacta de Fisher: $p=0,9740$) a pesar de darse en menor proporción que en las neumonías atípicas. En cambio, la mucosidad nasal (42,85 %) (OR: 1,80; IC 95: 1,18-2,75; χ^2 : 12,24; $p < 0,01$) y la taquipnea (64,28 %) (OR: 2,48; IC 95: 1,22 a 5,04; χ^2 mediante corrección de Yates: 6,06; $p=0,0144$) fueron más frecuentes de forma estadísticamente significativa en las neumonías no atípicas que en la atípicas.

Patrón radiológico. Se valoró si existían diferencias entre los dos grupos de neumonía con el patrón radiológico (alveolar, intersticial y mixto), así como la extensión de la afectación (unilobar o multilobar).

Un paciente con neumonía atípica fue excluido del total, ya que inicialmente el investigador no pudo clasificar la radiografía de tórax en ninguno de los 3 patrones radiológicos.

La tabla 5.30 y la Fig. 5.26, muestran como no existieron diferencias significativas en ninguno de los grupos con ninguno de los perfiles radiológicos anteriormente descritos ni en la existencia de derrame pleural.

El patrón alveolar se observó en el 53,57 % de las neumonías atípicas, porcentaje muy similar al otro grupo (53,13 %). Sin embargo, el patrón intersticial fue más frecuente en neumonías atípicas (25,93 %) que en las no atípicas sin diferencias significativas (χ^2 : 1,65; $p=0,5042$). El derrame pleural fue discretamente más frecuente en neumonías atípicas (7,41 %) que en las no atípicas (6,25 %) de forma no significativa (prueba exacta de Fisher: $p=0,9890$).

Por otro lado, la afectación unilobar fue la más frecuente en las neumonías atípicas (66,67 %; IC 95:

Características clínicas	Neumonía atípica N=28		Neumonía no atípica N=64		Valor p
	N	%	N	%	
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	23	82,14	59	92,18	0,2890
Tos intensa	20	71,42	43	67,18	0,8736
Clínica digestiva	4	14,28	13	20,31	0,6940
Dolor costal	3	10,71	2	3,12	0,1631
Rinitis/mucosidad	12	42,85	51	79,68	<0,001
Rash	1	3,57	2	3,12	0,9911
Odinofagia	2	7,14	3	4,68	0,9983
Conjuntivitis	0	0	4	6,25	0,3101
Afectación del estado general	5	17,85	13	20,31	0,7847
Taquipnea	18	64,28	20	31,25	0,0144
Hipoxemia: Saturación de $\text{O}_2 \leq 92\%$	3	10,71	7	10,93	0,9740

Tabla 5.29: Distribución de las características clínicas en neumonías atípicas y no atípicas.

Patrón radiológico	Neumonía atípica N=28		Neumonía no atípica N=64		Valor p
	N	%	N	%	
Alveolar	15	53,57	34	53,13	0,9859
Intersticial	7	25,93	11	17,18	0,5042
Mixto	5	17,85	19	29,68	0,3986
Derrame pleural	2	7,41	4	6,25	0,9890

Tabla 5.30: Distribución de los patrones radiológicos en neumonías atípicas y no atípicas.

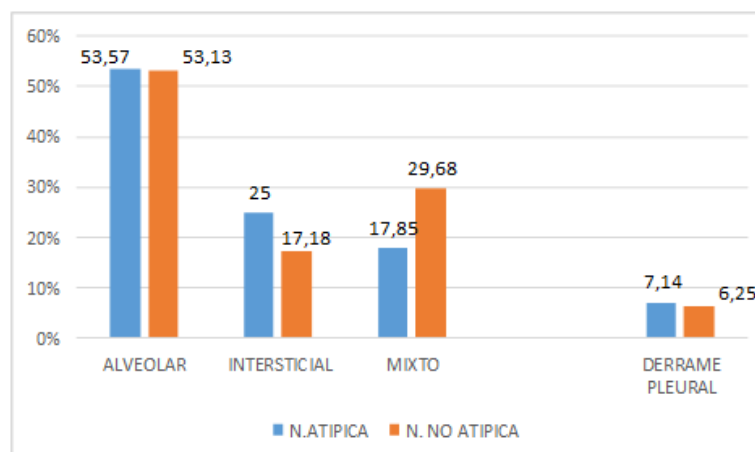


Figura 5.26: Distribución de los patrones radiológicos y derrame pleural en neumonías atípicas y no atípicas (n=91).

47,82 a 81,36 %) al igual que en las no atípica (59,37 %; IC 95: 47,15 a 70,54 %), siendo la afectación multilobar ligeramente más prevalente en las no atípicas de forma no significativa (χ^2 : 0,417; $p= 0,6765$) (ver tabla 5.31).

Valores analíticos. Encontramos que las cifras de leucocitos (ver tabla 5.32) fueron mayores en

Presentación radiológica	Neumonía atípica N=27		Neumonía no atípica N=64		Valor p
	N	%	N	%	
Unilobar	18	66,67	38	59,37	0,6765
Multilobar	9	32,14	26	40,62	

Tabla 5.31: Distribución de la afectación radiológica en neumonías atípicas y no atípicas.

	Neumonía atípica	Neumonía no atípica	DM; IC 95 % y significación estadística
Nº leucocitos × 1.000	N=28	N=60	
Media	10.817	12.013	-1.196; -3.590 a 1.199 (p=0,3220)
Desviación estándar	5.015	5.662	
Mediana	9.500	10.800	
Rango intercuartílico	7.400-13.575	7.875-15.225	
Moda	5.800	10.900	
Nº neutrófilos × 1.000	N=28	N=60	
Media	5.260	6.376	-1.116; -3.150 a 918 (U de Mann Whitney, p= 0,4965) ¹
Desviación estándar	3.992	5.311	
Mediana	4.600	4.150	
Rango intercuartílico	2.450-5.975	2.700-8.750	
Moda	4.800	2.700	
PCR (mg/dL)	N=24	N=60	
Media	1,79	6,59	4,80; -7,65 a -1,95 (U de Mann Whitney, p= 0,0612) ¹
Desviación estándar	1,71	10,72	
Mediana	0,92	2,40	
Rango intercuartílico	0,38-2,33	0,46-6,28	
Moda	0	0	

Tabla 5.32: Distribución de los valores analíticos en neumonías atípicas y no atípicas. PCR: proteína C reactiva. Las variables cuantitativas con distribución normal (leucocitos) se expresan como media ± desviación estándar y las variables sin distribución normal (neutrófilos y PCR) como mediana y rango intercuartílico. ¹ calculado mediante el test U Mann-Whitney, significativa p<0,05.

neumonías no atípicas (media 12.013 ± 5.662 y mediana 10.800) que en las atípicas (media 10.817 ± 5.015 y mediana 9.500). De este modo, la comparación de medias mediante t-student en la cifra de leucocitos demuestra cómo esta diferencia no alcanzó el nivel de significación con una DM: -1.196; IC 95: - 3.590 a 1.199; t-student: -0,9999; p=0,3220). Se utilizó el estadístico U de Mann Whitney para muestras independientes para la comparación de los valores promedio de neutrófilos y PCR. De este modo no arrojo diferencias estadísticamente significativas entre los valores absolutos de neutrófilos entre neumonías atípicas (media 5.260 ± 3.992 y mediana 4.600) y no atípicas (6.376 ± 5.311 y mediana 4.150) (DM: -1.116; IC 95: - 3.150 a 918; U de Mann Whitney: 763,50; p=0,4965), a pesar de ser mayores en el grupo de neumonías no atípicas. En cambio, las cifras de PCR fueron significativamente mayores en el grupo de las neumonías no atípicas (media 6,59 ± 10,72 y mediana 2,40) frente a las atípicas (media 1,79 ± 1,71 y mediana 0,92) con una de DM: -4,80 (IC 95: - 7,65 a -1,95; U de Mann Whitney: 531; p=0,0612).

Ingresaron menos pacientes con neumonía atípica (7,14 %; IC 95: 1,98 a 22,65 %) que con neumonía no atípica (27,27 %; IC 95: 21,23 a 43,39 %), de forma estadísticamente significativa (χ^2 : 3,88; p=0,0490) (ver tabla 5.33). De este modo, las neumonías no atípicas ingresaron 1,40 veces más que las

Ingreso	Neumonía atípica N=28		Neumonía no atípica N=64		Valor p
	N	%	N	%	
Si	2	7,14	18	27,27	0,0490
No	26	92,80	48	72,73	

Tabla 5.33: Distribución de los pacientes que precisaron ingreso con neumonía atípica y no atípica (n=92).

atípicas (OR: 1,40; IC 95: 1,12 a 1,76).

Por otro lado, se evaluó los diferentes motivos de ingreso en ambos grupos (ver tabla 5.34) sin hallarse en ninguno diferencias estadísticas.

Motivo de ingreso	Neumonía atípica N=2		Neumonía no atípica N=18		Valor p
	N	%	N	%	
Dificultad respiratoria ¹	1	50,00	8	44,44	0,5490
Hipoxemia ¹	1	50,00	6	33,33	0,9998
Afectación del estado general	0	0	7	38,88	0,7546
Afectación multilobar ¹	1	50,00	5	27,77	0,8708
Fracaso tratamiento oral	0	0	6	33,33	0,8708
Derrame pleural ¹	1	50,00	2	11,11	0,6763

Tabla 5.34: Distribución de los principales motivos de ingreso en neumonías atípicas y no atípicas. ¹ dos pacientes presentaron dos motivos de ingreso a la vez.

Tratamiento antibiótico y duración. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el uso de amoxicilina (OR: 2,76; IC 95: 1,09 a 6,97; χ^2 : 21,29; p=0,0286) en neumonías no atípicas (ver tabla 5.35) y de azitromicina (RP: 4,05; IC 95: 2,79 a 5,86; χ^2 mediante corrección de Yates: 22,70; p=0,0002) en el grupo de neumonías atípicas; sin embargo, no existieron en cuanto al tratamiento combinado de ambos, siendo muy similar en ambos tipos (OR: 0,45; IC 95: 0,14 a 1,49; χ^2 mediante corrección de Yates: 1,01; p= 0,3154).

Únicamente un paciente recibió inicialmente tratamiento con amoxicilina- clavulánico oral (neumonía no atípica). De este modo, vemos en la Fig. 5.27, como un 25 % (IC 95: 12,68 a 43,36 %) de las neumonías atípica fueron tratadas correctamente con azitromicina en monoterapia. Un 21,42 % (IC 95: 10,21 a 39,54 %) de las neumonías atípicas fueron tratadas empíricamente en combinación con amoxicilina y azitromicina, sin existir diferencias significativas en ambos grupos (OR: 2,22; IC 95: 0,67 a 7,35; χ^2 mediante corrección de Yates: 1,01; p= 0,3154).

El tratamiento ATB intravenoso se precisó fundamentalmente en las neumonías no atípicas (15,64 %) de forma no estadísticamente significativa (prueba exacta de Fisher: p= 0,0641).

Evolución clínica. Para la valoración de la evolución de nuestros pacientes, se consideró:

- La duración de la fiebre >38°C desde el inicio del tratamiento antibiótico.
- La duración de la tos intensa.
- La normalización de la auscultación cardiopulmonar.
- Los signos de dificultad respiratoria.

Tratamiento	Neumonía atípica N=28		Neumonía no atípica N=64		Valor p
	N	%	N	%	
Amoxicilina	14	50,00	47	73,43	0,0286
Macrólido	7	25,00	0	0	0,0002
Combinado ¹	6	21,42	7	10,93	0,3154
Amoxicilina-clavulánico	1	3,58	10	14,08	0,1969
Otros (IV)	0	0	10	15,64	0,0641

Tabla 5.35: Distribución de los principales antibióticos utilizados en neumonías atípicas y no atípicas. ¹ combinado: amoxicilina + azitromicina. IV: intravenoso.

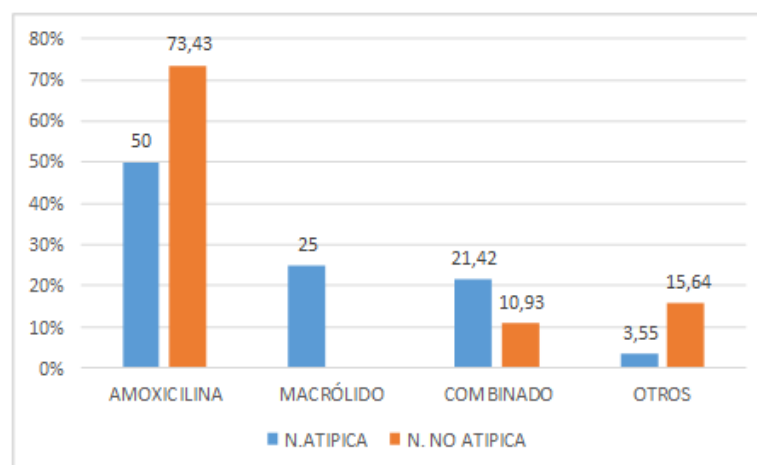


Figura 5.27: Distribución de los principales antibióticos utilizados en neumonías atípicas y no atípicas (n=92).

Tal y como se muestra en la tabla 5.36, el 88,88 % de las neumonías atípicas se presentaron afebriles con mayor frecuencia en las primeras 48 horas frente a las neumonías no atípicas (75 %).

La duración de la fiebre más de 48 horas, fue mayor en el grupo de neumonías no atípicas (25 %) que en las atípicas (11,12 %) sin existir diferencias estadísticamente significativas (χ^2 mediante corrección de Yates: 1,46; p=0,2275).

Duración de la fiebre	Neumonía atípica N=27		Neumonía no atípica N=64		Valor p
	N	%	N	%	
0-48 horas	24	88,88	48	75,00	0,2215
>48 horas	3	11,12	16	25,00	

Tabla 5.36: Distribución de la duración de la fiebre en las neumonías atípicas y no atípica.

Por otro lado, la tos persistió en una mayor proporción a los 7-10 días en los pacientes con neumonía no atípica (54,69 %; IC 95: 42,57 a 66,27 %) (χ^2 mediante corrección de Yates: 3,83; p=0,0503), pero al mes, persistió la tos más frecuentemente en las neumonías atípicas (11,11 %; IC 95: 3,85 a 28,06 %; p=0,3153) (ver tabla 5.37).

Duración de la tos	Neumonía atípica N=27		Neumonía no atípica N=64		Valor p
	N	%	N	%	
A los 7-10 días	8	28,63	35	54,69	0,0503
Al mes	3	11,11	2	3,17	0,3157

Tabla 5.37: Distribución de la duración de la tos en las neumonías atípicas y no atípicas.

Finalmente, la auscultación cardiopulmonar se normalizó más rápidamente en las neumonías atípicas, siendo en el 66,67 % (IC 95: 47,82 a 81,36 %) normal a los 7-10 días y en el 88,89 % (IC 95: 71,94 a 96,15 %) al mes, con una diferencia no significativa en ambos (ver tabla 5.38).

Normalización de la auscultación cardiopulmonar	Neumonía atípica N=27		Neumonía no atípica N=64		Valor p
	N	%	N	%	
A los 7-10 días	18	66,67	31	48,44	0,1111
Al mes	24	88,89	49	77,78	0,2172

Tabla 5.38: Distribución de la duración en la normalización de la auscultación cardiopulmonar en las neumonías atípicas y no atípicas.

5.12.2. Estudio comparativo neumonía vírica vs. neumonía no vírica

Sexo y edad. Entre los pacientes con neumonía vírica, el 45 % fueron de sexo femenino frente al 55 % de las neumonías no víricas. En la tabla 5.39 se puede observar la distribución por sexo de ambos grupos de neumonía. No existieron diferencias significativas entre los tipos de neumonía y el sexo (χ^2 : 0,70; p=0,5594).

Sexo	Neumonía vírica N=20		Neumonía no vírica N=72	
	N	%	N	%
Femenino	9	45,00	40	55,56
Masculino	11	55,00	32	44,44

Tabla 5.39: Distribución por sexo de las neumonías víricas y no víricas.

En relación a la edad (ver tabla 5.40), las neumonías víricas representaron la mayoría en menores de 5 años con un 85 % (IC 95: 63,96 a 94,76 %), del mismo modo que las neumonías no víricas (73,61 %; IC 95: 62,42 a 82,41 %). Por lo tanto, no existieron diferencias significativas entre los tipos de neumonía y la edad mayor o menor de 5 años (prueba exacta de Fisher: p=0,3820).

En cambio, si ponemos el punto de corte en 2 años (ver tabla 5.41), si existieron diferencias significativas entre la edad y el tipo de neumonía (χ^2 : 6,52; p=0,0225), siendo 2,65 veces más frecuentes las neumonías víricas en los menores de 2 años que en las no víricas (OR: 2,65; IC 95: 1,23 a 5,69).

En la tabla 5.42, se observa como las neumonías víricas fueron más frecuentes en menores de 2 años

Edad	Neumonía vírica N=20		Neumonía no vírica N=72	
	N	%	N	%
≤5 años	17	85,00	53	73,61
>5 años	3	15,00	19	26,39

Tabla 5.40: Distribución por edad de las neumonías víricas y no víricas, proponiendo punto de corte los 5 años.

Edad	Neumonía vírica N=20		Neumonía no vírica N=72	
	N	%	N	%
≤2 años	11	55,00	18	25,00
>2 años	9	45,00	54	75,00

Tabla 5.41: Distribución por edad de las neumonías víricas y no víricas, proponiendo punto de corte los 2 años.

Edad	Neumonía vírica N=20		Neumonía no vírica N=72	
	N	%	N	%
≤2 años	11	55,00	18	25,00
>5 años	3	15,00	19	26,39

Tabla 5.42: Distribución por edad de las neumonías víricas y no víricas, proponiendo punto de corte los 2 y 5 años.

(55 %) que las no víricas (25 %), y en cambio, las neumonías no víricas prevalecieron en los ≥ 5 años de forma no estadísticamente significativa (χ^2 :3,60; $p=0,054$).

La edad media en meses fue mayor en las neumonías no víricas ($50,76 \pm 38,96$ meses) frente a las neumonías víricas ($36,15 \pm 44,51$ meses), sin llegar a ser estadísticamente significativa: DM: -14,61 (IC 95: -37,08 a 7,85; U de Mann Whitney: 460; $p=0,0139$) (ver tabla 5.43).

Edad (meses)	Neumonía vírica N=20	Neumonía no vírica N=72
Media	36,15	50,76
Desviación estándar	44,51	38,96
Mediana	16,50	36,00
Rango intercuartílico	9,75-42,00	24,75-64,25
Moda	11,00	30,00

Tabla 5.43: Distribución de la edad en meses en neumonías víricas y no víricas.

Considerando la edad en años decimales (ver tabla 5.44), tampoco fue significativamente menor en las neumonías víricas ($3,01 \pm 3,71$ años) que en el resto ($4,23 \pm 3,24$ años): DM: 1,22 (IC 95: -0,46 a 2,90; U de Mann Whitney: 460; $p=0,0140$).

Edad (edad decimal)	Neumonía vírica	Neumonía no vírica
	N=20	N=72
Media	3,01	4,23
Desviación estándar	3,71	3,24
Mediana	1,38	3,00
Rango intercuartílico	0,81-3,50	2,06-5,35
Moda	0,92	2,50

Tabla 5.44: Distribución de la edad decimal (años) en neumonías víricas y no víricas.

Distribución estacional en meses. Si nos fijamos en la Fig. 5.28, las neumonías víricas se dieron en mayor proporción en los meses de febrero (20 %), mayo (20 %), diciembre (15 %) y marzo (10 %) en comparación con las neumonías no víricas. El análisis mediante la prueba exacta de Fisher muestra como no existieron diferencias significativas entre neumonías víricas y el resto en cuanto a su distribución por meses (prueba exacta de Fisher: $p=0,2591$).

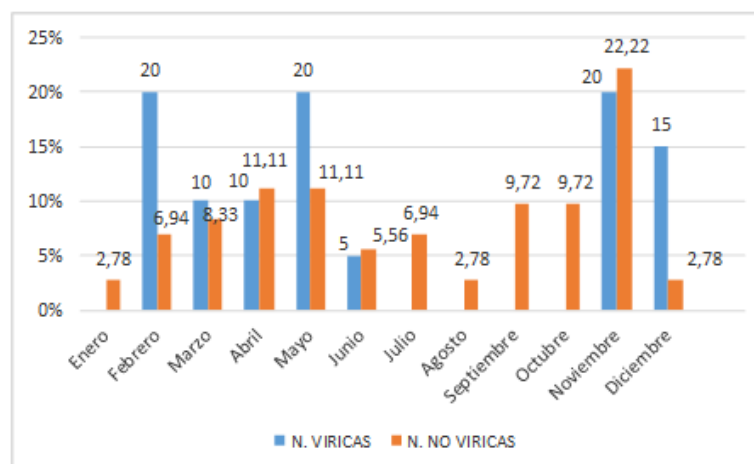


Figura 5.28: Distribución de los casos de neumonía vírica y no vírica en los diferentes meses ($n=92$).

Antecedentes personales respiratorios: bronquitis y neumonía. En cuanto a los antecedentes de bronquitis de repetición y neumonías previas, se aprecia que no existieron diferencias significativas entre ambos grupos (ver tabla 5.45).

Antecedentes respiratorios	Neumonía vírica N=20		Neumonía no vírica N=72		Valor p
	N	%	N	%	
Bronquitis	6	30,00	15	20,83	0,5555
Neumonía	1	5,00	76	8,33	0,6788

Tabla 5.45: Distribución de los antecedentes respiratorios de las neumonías víricas y no víricas.

El porcentaje de antecedente de bronquitis de repetición fue mayor en las neumonías víricas (30 %) que en las no víricas (20,83 %) sin existir diferencias significativas (prueba exacta de Fisher: $p=0,5555$) (ver Fig. 5.29).

Al contrario, ocurrió con respecto al antecedente de neumonías siendo del 8,33 % en las neumonías no víricas y el 5 % en las víricas (prueba exacta de Fisher: $p=0,6788$).

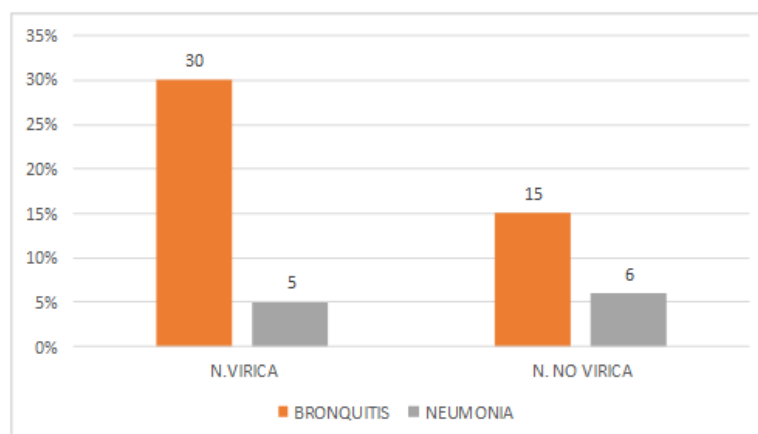


Figura 5.29: Distribución de los antecedentes personales de bronquitis y neumonías previas en neumonías víricas y no víricas (n=92).

Presentación clínica. Tal y como se muestra en la tabla 5.46, no existieron diferencias significativas en la mayoría de los síntomas de presentación clínica entre ambos grupos, así como en determinados signos objetivables en la consulta. Se observa como la fiebre superior a 38°C se dio en mayor proporción en pacientes con neumonía no vírica (90,28 %) frente al 85 % con neumonías víricas, de forma no significativa (prueba exacta de Fisher: $p=0,4492$). La tos intensa se dio en el 70 % de las neumonías víricas, pero no significativamente mayor que en el otro grupo (68,06 %) (χ^2 por corrección de Yates: $p=0,8688$). Otros síntomas que no se relacionaron de forma significativa con neumonías víricas fueron la clínica digestiva (20 %) (prueba exacta de Fisher: $p=1,0000$), la afectación del estado general (20 %) (prueba exacta de Fisher: $p=0,9556$); el dolor costal (5 %) (prueba exacta de Fisher: $p=0,9999$), la odinofagia (5 %) (prueba exacta de Fisher: $p=0,9988$) y el rash cutáneo (4,17 %) (prueba exacta de Fisher: $p=0,5933$).

En cambio, la mucosidad nasal (90 % frente a 62,52 %) (OR: 4,14; IC 95: 1,03 a 16,68; χ^2 : 5,58; $p=0,0385$) y la conjuntivitis (20 % frente a 0 %) (OR: 5,50; IC 95: 3,53 a 8,56; prueba exacta de Fisher: $p=0,0023$) fueron más frecuentes de forma estadísticamente significativa en las neumonías víricas que en la no víricas.

La presencia de taquipnea fue mayor en el grupo de neumonías no víricas (50,79 %) que en las víricas (35,29 %), de forma no significativa (χ^2 por corrección de Yates: 1,29; $p=0,3887$).

El análisis de la saturación de oxígeno al diagnóstico, mostró únicamente diferencias significativas respecto a los casos con cifras inferiores o iguales al 92 %, a favor de las neumonías víricas (26,32 %) frente a las no víricas (7,69 %), (OR: 2,60; IC 95: 1,19 a 5,67; prueba exacta de Fisher: $p=0,0444$).

Patrón radiológico. Se valoró si existían diferencias entre neumonías víricas y no víricas, con el patrón radiológico (alveolar, intersticial y mixto), así como la extensión de la afectación (unilobar o multilobar).

Un paciente con neumonía atípica fue excluido del total (incluido en el grupo de neumonía no vírica), ya que inicialmente el investigador no pudo clasificar la radiografía de tórax en ninguno de los 3 patrones radiológicos.

La tabla 5.47 y Fig. 5.30, muestran como no existieron diferencias significativas en ninguno de los grupos con ninguno de los patrones radiológicos anteriormente descritos ni en la existencia de derrame pleural. El patrón alveolar fue muy similar en ambos grupos, con un discreto predominio en las neumonías no víricas (54,93 %), al contrario del patrón intersticial (20 %) y mixto (30 %) que se dieron en

Características clínicas	Neumonía vírica N=20		Neumonía no vírica N=72		Valor p
	N	%	N	%	
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	17	85,00	65	90,28	0,4492
Tos intensa	14	70,00	49	68,06	0,8688
Clínica digestiva	4	20,00	13	18,06	1,0000
Dolor costal	1	5,00	4	5,56	0,9999
Rinitis/mucosidad	18	90,00	45	62,50	0,0385
Rash	0	0	3	4,17	0,5933
Odinofagia	1	5,00	4	5,56	0,9988
Conjuntivitis	4	20,00	0	0	0,0023
Afectación del estado general	4	20,00	14	19,44	0,9556
Taquipnea	6	35,29	32	50,79	0,3887
Hipoxemia: Saturación de $\text{O}_2 \leq 92\%$	5	26,32	5	7,69	0,0444

Tabla 5.46: Distribución de las diferentes características clínicas en neumonías víricas y no víricas.

Patrón radiológico	Neumonía vírica N=20		Neumonía no vírica N=71		Valor p
	N	%	N	%	
Alveolar	10	50,00	39	54,93	0,8913
Intersticial	4	20,00	14	19,72	0,9913
Mixto	6	30,00	18	25,35	0,1872
Derrame pleural	0	0	6	8,45	0,3333

Tabla 5.47: Distribución de los patrones radiológicos en neumonías víricas y no víricas.

mayor proporción de forma no significativa en las neumonías víricas (χ^2 por corrección de Yates: 0,19; $p=0,9913$ y $0,1872$, respectivamente).

El derrame pleural no se dio en ninguna neumonía vírica, siendo en su totalidad en neumonías no víricas (8,45 %; IC 95: 3,93 a 17,24 %) (ver Fig. 5.30), sin embargo, esta diferencia no llegó a ser significativa (prueba exacta de Fisher: $p=0,333$).

Tal y como se muestra en la tabla 5.48, las neumonías no víricas se presentaron en un 64,79 % con afectación unilobar con respecto a las víricas (50 %). Sin embargo, la afectación multilobar, fue más frecuente en las neumonías víricas (50 %) que en las no víricas (35,21 %) de forma no significativa (χ^2 por corrección de Yates: 1,44; $p=0,2298$).

Presentación radiológica	Neumonía vírica N=20		Neumonía no vírica N=71		Valor p
	N	%	N	%	
Unilobar	10	50,00	46	64,79	0,2298
Multilobar	10	50,00	25	35,21	

Tabla 5.48: Distribución de la afectación radiológica en neumonías víricas y no víricas.

Valores analíticos. Se encontró que los valores de leucocitos y neutrófilos (ver tabla 5.49) fueron muy similares en ambos grupos, por lo que la DM no resultó significativa.

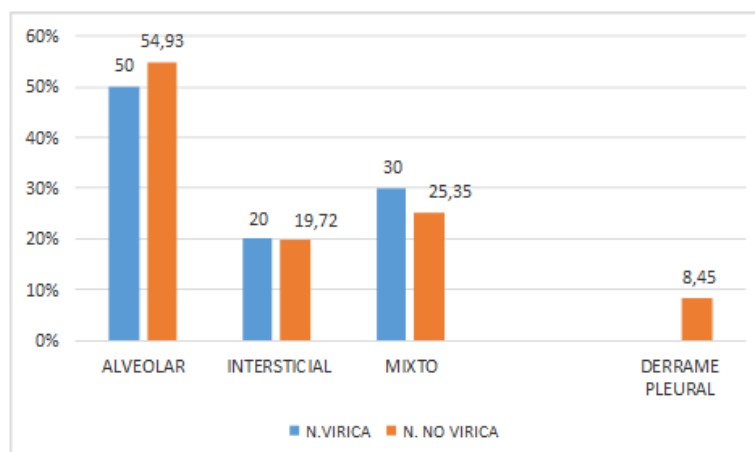


Figura 5.30: Distribución del patrón radiológico y la presencia de derrame pleural en las neumonías víricas y no víricas (n=91).

Al comparar las medias de las cifras de leucocitos, se observa como fueron muy similares, discretamente mayor en las neumonías víricas (11.977 ± 5.790) que en las no víricas (11.544 ± 5.418) con una DM: 433 (IC 95: -2.677 a 3.543; t-student: 0,2877; $p=0,7777$). Similar ocurrió con la diferencia de medias de la cifra de neutrófilos en neumonías víricas (6.644 ± 4.756) y no víricas (5.861 ± 5.000) con una DM: 783 (IC 95: -1.822 a 3.387; U de Mann Whitney: 526,50; $p=0,2846$).

Las cifras medias de PCR fueron mayores en el grupo de las neumonías víricas ($7,63 \pm 9,57$) frente a las no víricas ($4,51 \pm 9,22$) con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos con una DM: 3,11 (IC 95: -1,95 a 8,18; U de Mann Whitney: 421; $p=0,0362$).

Ingreso hospitalario. Ingresaron significativamente más pacientes con neumonía vírica (50 %) que con neumonía no vírica (13,89 %), OR: 6,20 (IC 95: 2,06 a 18,66; χ^2 con corrección de Yates: 1,44; $p=0,0005$) (ver tabla 5.50).

Por otro lado, se evaluó los diferentes motivos de ingreso en ambos grupos (ver tabla 5.51). Los signos de dificultad respiratoria, hipoxemia y afectación del estado general fueron más frecuentes en neumonías víricas que en no víricas, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en ninguno.

Tratamiento antibiótico y duración. Se encontraron únicamente diferencias significativas en el uso de amoxicilina en monoterapia (prueba exacta Fisher: $p=0,0330$) en neumonías no víricas (70,27 %) frente a las víricas (55 %) (ver tabla 5.52). Ninguna neumonía vírica fue tratada inicialmente con azitromicina, pero un 15 % fue tratada en combinación con amoxicilina y azitromicina, en proporción muy similar al grupo de neumonías no víricas (13,08 %) (OR: 1,08; IC 95: 0,27 a 4,35; χ^2 mediante corrección de Yates: 0,07; $p=0,7961$).

El tratamiento antibiótico intravenoso se dio en el 30 % de las neumonías víricas, frente al 5,55 % de las neumonías no víricas de forma estadísticamente significativa (OR: 7,28; IC 95: 1,81 a 29,24; prueba exacta de Fisher: $p=0,0071$) (ver Fig. 5.31).

Evolución clínica. La tabla 5.53, muestra como tanto el 80 % de las neumonías víricas, como el 80,89 % de las neumonías no víricas permanecieron afebriles en las primeras 48 horas. La duración de la fiebre más de 48 horas, fue discretamente mayor en el grupo de neumonías víricas (20 %) que en las no víricas (19,72 %) sin existir diferencias significativas (χ^2 mediante corrección de Yates: 0,08; $p=0,7720$).

La persistencia de la tos se dio en una mayor proporción en las neumonías no víricas (49,30 %) que en las víricas (35 %) en los primeros 7-10 días (ver tabla 5.54), en cambio, al mes de evolución fue mayor en pacientes con neumonía vírica (15 %) que con neumonía no vírica (11,27 %) de forma no significativa (χ^2 mediante corrección de Yates: 0,05; $p=0,9490$).

	Neumonía vírica	Neumonía no vírica	DM; IC 95 % y significación estadística
Nº leucocitos × 1.000	N=18	N=70	
Media	11.977	11.544	433; -2.677 a 3.543 (p=0,7777)
Desviación estándar	5.790	5.418	
Mediana	10.700	10.300	
Rango intercuartílico	8.525-15.825	7.725-14.550	
Moda	5.300	7.900	
Nº neutrófilos × 1.000	N=18	N=70	
Media	6.644	5.861	782; -1.822 a 3.387 (U de Mann Whitney, p= 0,2846) ¹
Desviación estándar	4.756	5.000	
Mediana	4.600	4.100	
Rango intercuartílico	3.400-7.975	2.625-7.125	
Moda	4.600	3.200	
PCR (mg/dL)	N=19	N=65	
Media	7,63	4,51	3,11; -1,95 a 8,18 (U de Mann Whitney, p=0,0362) ¹
Desviación estándar	9,57	9,22	
Mediana	3,13	1,20	
Rango intercuartílico	1,37-9,94	0,39-4,20	
Moda	3,90	0	

Tabla 5.49: Distribución de los valores analíticos en neumonías víricas y no víricas. PCR: proteína C reactiva. Las variables cuantitativas con distribución normal (leucocitos) se expresan como media $\pm$ desviación estándar y las variables sin distribución normal (neutrófilos y PCR) como mediana y rango intercuartílico. ¹ calculado mediante el test U Mann-Whitney, significativa p<0,05.

Ingreso	Neumonía vírica N=20		Neumonía no vírica N=72		Valor p
	N	%	N	%	
Si	10	50,00	10	13,89	0,0005
No	10	50,00	62	86,11	

Tabla 5.50: Distribución de los pacientes que precisaron ingreso con neumonía vírica y no vírica.

Motivo de ingreso ¹	Neumonía vírica N=10		Neumonía no vírica N=10		Valor p
	N	%	N	%	
Dificultad respiratoria	6	60,00	3	30,00	0,3687
Hipoxemia	4	40,00	3	30,00	0,9888
Afectación del estado general	4	40,00	3	30,00	0,9888
Afectación multilobar	2	20,00	4	40,00	0,6256
Fracaso tratamiento oral	2	20,00	3	30,00	0,9998

Tabla 5.51: Distribución de los principales motivos de ingreso en neumonías víricas y no víricas. ¹ el mismo paciente puede presentar varios motivos de ingreso a la vez.

Finalmente, la auscultación cardiopulmonar fue normal a los 7-10 días del tratamiento en el 75 % de las neumonías víricas con respecto al 57,75 % de las no víricas (ver tabla 5.55). Del mismo modo ocurrió al mes de tratamiento, siendo más frecuente la normalización de la auscultación cardiopulmonar

Tratamiento	Neumonía vírica N=20		Neumonía no vírica N=72		Valor p
	N	%	N	%	
Amoxicilina	11	55,00	50	70,27	0,0030
Macrólido	0	0	7	9,72	0,1130
Combinado ¹	3	15,00	10	13,08	0,8000
Amoxicilina-clavulánico	0	0	1	1,38	0,4900
Fracaso tratamiento oral	6	30,00	4	5,55	0,0071

Tabla 5.52: Distribución de los principales antibióticos utilizados en neumonías víricas y no víricas. ¹ combinado: amoxicilina + azitromicina. IV: intravenoso.

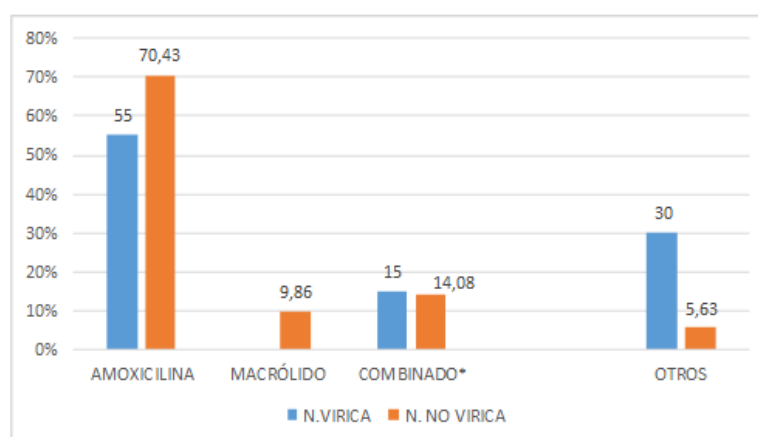


Figura 5.31: Distribución del tratamiento antibiótico utilizado en neumonías víricas y no víricas (n=92).

Duración de la fiebre	Neumonía vírica N=20		Neumonía no vírica N=71		Valor p
	N	%	N	%	
0-48 horas	16	80,00	57	80,79	0,7720
>48 horas	4	20,00	14	19,72	

Tabla 5.53: Distribución de la duración de la fiebre en las neumonías víricas y no víricas.

Duración de la tos	Neumonía vírica N=20		Neumonía no vírica N=71		Valor p
	N	%	N	%	
A los 7-10 días	7	35,00	35	49,30	0,3795
Al mes	3	15,00	8	11,27	0,9490

Tabla 5.54: Distribución de la duración de la tos en las neumonías víricas y no víricas.

en las neumonías víricas (90 %) que en las no víricas sin diferencias significativas en ninguno de los dos controles.

Normalización de la auscultación cardiopulmonar	Neumonía vírica N=20		Neumonía no vírica N=71		Valor p
	N	%	N	%	
A los 7-10 días	15	75,00	41	57,75	0,2540
Al mes	18	90,00	61	85,92	0,9181

Tabla 5.55: Distribución de la duración en la normalización de la auscultación cardiopulmonar en las neumonías víricas y no víricas.

5.12.3. Estudio comparativo neumonía bacteriana de sospecha neumocócica vs. neumonía atípica vs. neumonía vírica

Del total de 92 pacientes pediátricos, 31 se clasificaron como neumonías de sospecha neumocócica, 28 neumonías atípicas y 20 neumonías víricas. Para el siguiente análisis hemos excluido las 5 neumonías mixtas y las 8 no clasificables.

Sexo y edad. La distribución por sexos se muestra en la tabla 5.56. Las mujeres prevalecieron en las neumonías atípicas (64,20 %; IC 95: 45,83 a 79,29 %) frente los hombres en las neumonías víricas (55 %; IC 95: 34,21 a 74,18 %) sin existir diferencias significativas entre ningún grupo.

Sexo	Neumonía bacteriana neumocócica N=31		Neumonía bacteriana atípica N=28		Neumonía vírica N=20	
	N	%	N	%	N	%
Femenino	15	48,39	18	64,29	9	45,00
Masculino	16	51,61	10	35,71	11	55,00

Tabla 5.56: Distribución por sexo de los diferentes tipos de neumonía.

Por rangos de edad se muestra en las tablas 5.57- 5.58. Las neumonías de sospecha neumocócica (93,55 %) fueron más frecuentes en niños de 5 años o menos en comparación a las neumonías atípicas (42,86 %) de forma significativa (OR: 19,33, IC 95: 3,84 a 97,36; χ^2 mediante corrección de Yates: 15,52; $p < 0,001$) pero no en comparación con las neumonías víricas (85 %). Del mismo modo, la diferencia fue significativa entre neumonías atípicas y víricas; (OR: 3,71, IC 95: 1,26 a 10,96; χ^2 mediante corrección de Yates: 6,99; $p = 0,0082$).

Cuando el punto de corte, desciende a 2 o menos años de edad (ver tabla 5.58), observamos como las neumonías víricas (55 %) fueron las más prevalentes en menores de 2 años, sin embargo, las atípicas (82,14 %) y de sospecha neumocócica (70,97 %) lo fueron en los mayores de 2 años, siendo la diferencia únicamente significativa en el caso de las atípicas frente a las víricas; (OR: 5,62; IC 95: 1,52 a 20,80; χ^2 mediante corrección de Yates: 5,67; $p = 0,0173$).

La edad media en meses (ver tabla 5.59 y Fig. 5.32) fue significativamente mayor en las neumonías atípicas ($74,25 \pm 42,21$ meses) frente a las neumonías de sospecha bacteriana típica ($32,68 \pm 21,14$ meses) (DM: -41,57 meses; IC 95: -59,45 a -23,69 meses; U de Mann Whitney: 187; $p < 0,001$) y frente a las neumonías víricas ($36,15 \pm 44,51$ meses) (DM: 38,10 meses; IC 95: 12,31 a 63,88; U de Mann Whitney: 110,50; $p < 0,001$). Sin embargo, no hubo diferencias entre la edad media de neumonías de sospecha bacteriana típica y neumonías víricas (DM: -3,47 meses; IC 95: -25,43 a 18,48; U de Mann Whitney: 261; $p = 0,3472$).

Si los datos se comparan en función de la edad decimal (ver tabla 5.60), también fue significativamente mayor en las neumonías atípicas ($6,18 \pm 3,52$ años) frente a las neumonías de sospecha bacteriana

Edad	Neumonía bacteriana neumocócica N=31		Neumonía bacteriana atípica N=28		Neumonía vírica N=20	
	N	%	N	%	N	%
≤5 años	29	93,55	12	42,86	17	85,00
>5 años	2	6,45	16	57,14	3	15,00

Tabla 5.57: Distribución por edad de los distintos tipos de neumonía, proponiendo punto de corte los 5 años.

Edad	Neumonía bacteriana neumocócica N=31		Neumonía bacteriana atípica N=28		Neumonía vírica N=20	
	N	%	N	%	N	%
≤2 años	9	29,03	5	17,86	11	55,00
>2 años	22	70,97	23	82,14	9	45,00

Tabla 5.58: Distribución por edad de los distintos tipos de neumonía, proponiendo punto de corte los 2 años.

Edad (meses)	Neumonía bacteriana neumocócica N=31	Neumonía bacteriana atípica N=28	Neumonía vírica N=20
Media	32,68	74,25	36,15
Desviación estándar	21,14	42,21	44,51
Mediana	29,00	72,00	16,50
Rango intercuartílico	23,75-36,00	41,00-101,25	9,75-42,00
Moda	25,00	20,00	11,00

Tabla 5.59: Distribución de la edad en meses de los diferentes tipos de neumonía.

Edad (edad decimal)	Neumonía bacteriana neumocócica N=31	Neumonía bacteriana atípica N=28	Neumonía vírica N=20
Media	2,72	6,18	3,01
Desviación estándar	1,76	3,52	3,71
Mediana	2,41	6,00	1,37
Rango intercuartílico	2,08-3,00	3,17-8,33	0,81-3,50
Moda	2,08	1,67	0,92

Tabla 5.60: Distribución de la edad decimal (años) de los diferentes tipos de neumonía.

típica ($2,72 \pm 1,76$ años) (DM: 3,46 años; IC 95: 1,97 a 4,95; U de Mann Whitney: 187; $p < 0,001$) y frente a las neumonías víricas ($3,01 \pm 3,71$ años) (DM: 3,17 años; IC 95: 1,05 a 5,30; U de Mann Whitney: 110,50; $p < 0,001$). Tampoco hubo diferencias entre la edad media de las neumonías de sospecha bacteriana típica y neumonías víricas (DM: 0,29 años; IC 95: -1,54 a 2,12; U de Mann Whitney: 261; $p = 0,3472$).

Distribución estacional en meses. Las neumonías de sospecha neumocócica predominaron en otoño (septiembre 12,90 %, octubre 16,13 % y noviembre 12,90 %), mientras que las víricas lo hicieron

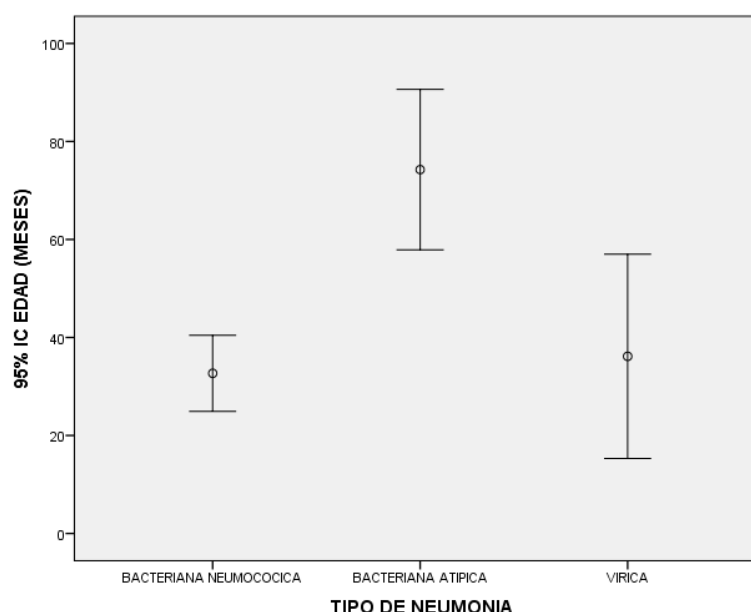


Figura 5.32: Edad media en meses e IC 95 % de los tres tipos principales de neumonía (n=92).

en invierno (diciembre 15 % y febrero 20 %), otoño (noviembre 20 %) y primavera (marzo 10 %, abril 10 % y mayo 20 %). Las neumonías atípicas fueron más frecuentes en primavera (marzo 10,71 %, abril 17,86 % y mayo 14,29 %) y otoño (noviembre 17,86 %) (ver Fig. 5.33). Todo ello, sin alcanzar el nivel de significación (prueba exacta de Fisher: $p=0,4155$).

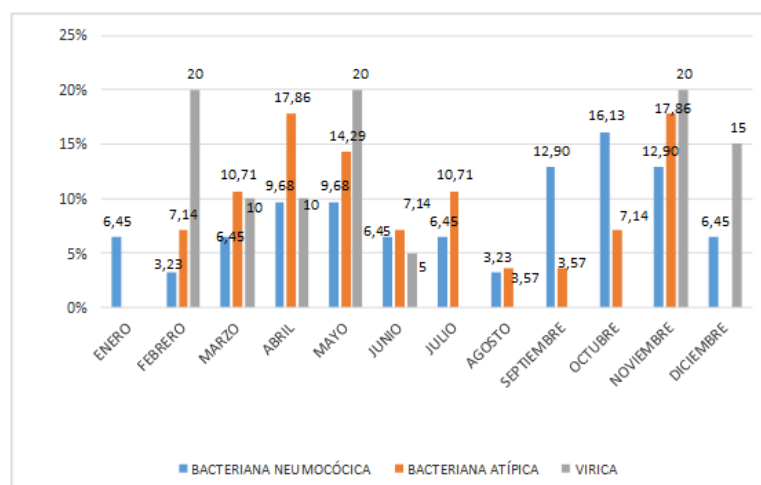


Figura 5.33: Distribución de cada tipo de neumonía por los meses del año (n=92).

Escolarización. Los pacientes con neumonías atípicas (100 %) estaban con mayor frecuencia escolarizados que los pacientes con neumonías víricas (60 %), de forma estadísticamente significativa (prueba exacta de Fisher: $p<0,001$), pero no frente a las de sospecha neumocócica (83,87 %) (prueba exacta de Fisher: 0,0536). No hubo tampoco diferencias frente a los pacientes escolarizados de las neumonías de sospecha neumocócica (83,87 %) y las víricas (60 %) (χ^2 mediante corrección de Yates: 2,49; $p=0,1139$).

Antecedentes personales respiratorios: bronquitis y neumonía. El antecedente de bronquitis se registró de forma no estadísticamente significativa en mayor número de casos de neumonías bacterianas atípicas (32,26 %) que en víricas (30 %) (χ^2 mediante corrección de Yates: 0,02; $p=0,8892$). De la mis-

ma forma, el 17,86 % de las neumonías bacterianas atípicas tuvieron el antecedente de bronquitis, en proporción menor que en el resto, sin diferencia estadísticamente significativa.

Similar ocurrió con el antecedente de neumonías previas, siendo mayor en las neumonías de sospecha típicas (12,90 %) que en las atípicas (7,14 %) y víricas (5 %) de forma no significativa (χ^2 mediante corrección de Yates: 0,09; $p=0,7644$ y χ^2 mediante corrección de Yates: 0,19; $p=0,6567$) respectivamente.

Presentación clínica. En la tabla 66 se observa como la fiebre por encima de 38°C se encontró más frecuentemente en neumonías de sospecha neumocócica (93,35 %) que en neumonías bacterianas atípicas (82,14 %) y víricas (85 %) de forma no significativa (χ^2 mediante corrección de Yates: 0,90; $p=0,3422$ y χ^2 mediante corrección de Yates: 0,27; $p=0,6030$). Tampoco hubo diferencias entre neumonías atípicas y víricas (χ^2 mediante corrección de Yates: 0,02; $p=0,8959$).

En relación con la duración media de la fiebre, no hubo diferencias entre las neumonías de sospecha neumocócica (3,51 + 2,85 días) frente a las víricas (3,60 + 4,35 días) y neumonías atípicas (4,14 + 5,38 días) (DM: 0,09 días; IC 95: -1,93 a 2,11; $p=0,9333$) y (DM: 0,63 días; IC 95: -1,58 a 2,84; $p=0,5776$) respectivamente. Tampoco la hubo entre neumonías atípicas y víricas (DM: 0,54 días; IC 95: -2,4 a 3,48; $p=0,7112$).

La tos se dio en una proporción discretamente mayor en pacientes con neumonía atípica (71,43 %) que con neumonía de sospecha neumocócica (61,29 %) y con víricas (70 %) sin existir diferencias (χ^2 mediante corrección de Yates: 0,30; $p=0,5850$) (χ^2 mediante corrección de Yates: 0,05; $p=0,8300$), respectivamente.

Analizando los 80 pacientes en los que constaba la frecuencia respiratoria, la taquipnea fue significativamente más frecuente en las neumonías atípicas (69,23 %) que en las bacterianas de sospecha neumocócica (35,71 %) (OR: 4,05; IC 95: 1,30 a 12,61; χ^2 mediante corrección de Yates: 4,80; $p=0,0285$), pero no en comparación a las víricas (35,29 %) (χ^2 mediante corrección de Yates: 3,52; $p=0,0605$).

En lo referido a las cifras de saturación de oxígeno al diagnóstico, cifras ≤ 92 % fueron significativamente más frecuentes en neumonías víricas (26,32 %) que en las neumonías con sospecha neumocócica (3,23 %) (OR: 10,71; IC 95: 1,14 a 100,52; χ^2 mediante corrección de Yates: 4,80; $p=0,0465$) y también más frecuentes, pero sin significación estadística frente a las atípicas (12,50 %) (χ^2 mediante corrección de Yates: 0,58; $p=0,4463$).

La presencia de signos de dificultad respiratoria moderada (tiraje subcostal e intercostal) fue mayor en las neumonías víricas (30 %) y de sospecha neumocócica (16,13 %) que en las atípicas (0 %), siendo la diferencia significativa entre atípicas y víricas (RP: 3,00; IC 95: 1,95 a 4,60; prueba exacta de Fisher: $p=0,0032$).

Otros síntomas y signos reflejados en la tabla 5.61, muestran como la mucosidad nasal fue la que más frecuentemente se asoció a neumonías víricas (90 %) frente las de sospecha neumocócica (70,97 %) y las atípicas (42,86 %), siendo significativa la diferencia entre neumonías víricas y atípicas, OR: 12 (IC 95: 2,32 a 61,95; χ^2 mediante corrección de Yates: 9,15; $p=0,0025$). Del mismo modo fue significativamente más frecuente en neumonías de sospecha típica que en las atípicas, OR: 3,36 (IC 95: 1,11 a 9,57; χ^2 mediante corrección de Yates: 3,68; $p=0,0291$).

La conjuntivitis se observó exclusivamente en las neumonías víricas (20 %), de forma significativamente mayor que en las neumonías de sospecha típica (0 %) (RP: 2,94; IC 95: 1,97 a 4,37; prueba exacta de Fisher: $p=0,0194$) y frente a las atípicas (0 %) (RP: 2,75; IC 95: 1,86 a 4,06; prueba exacta de Fisher: $p=0,0249$).

Por otro lado, la afectación del estado general, se detectó de forma no significativa en mayor proporción en neumonías víricas (20 %) que en las atípicas (17,86 %) y de sospecha neumocócica (19,35 %). La clínica digestiva quedó repartida en neumonías de sospecha neumocócica 19,35 %, atípicas 14,29 % y víricas 20 %, sin existir diferencias.

Tampoco el dolor torácico se constató de forma no significativamente más frecuente en las neumonías

Características clínicas	Neumonía bacteriana neumocócica N=31		Neumonía bacteriana atípica N=28		Neumonía vírica N=20	
	N	%	N	%	N	%
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	29	93,55	23	82,14	17	85,00
Tos intensa	19	61,29	20	71,43	14	70,00
Clínica digestiva	6	19,35	4	14,29	4	20,00
Dolor costal	1	3,23	3	10,71	1	5,00
Rinitis/mucosidad	22	70,97	12	42,86	18	90,00
Rash	2	6,48	1	3,57	0	0
Odinofagia	2	6,48	2	7,14	1	5,00
Conjuntivitis	0	0	0	0	4	20,00
Afectación del estado general	6	19,35	5	17,86	4	20,00
Taquipnea	10	35,71	18	69,23	6	35,29
Hipoxemia: Saturación de $\text{O}_2 \leq 92\%$	1	3,23	3	12,50	5	26,32

Tabla 5.61: Distribución de las diferentes características clínicas en los distintos tipos de neumonía.

atípicas (10,71 %) que en las de sospecha neumocócica (3,23 %) (χ^2 mediante corrección de Yates: 0,39; $p=0,5326$). La odinofagia se dio de forma similar en los tres grupos: típicas (6,45 %), atípicas (7,14 %) y víricas (5 %). Finalmente, el rash/exantema fue más frecuente en neumonías de sospecha neumocócica (6,43 %) que en las atípicas (3,57 %) y víricas (0 %) de forma no significativa (χ^2 mediante corrección de Yates: 0,008; $p=0,9279$) y (prueba exacta de Fisher: $p=0,5137$) respectivamente.

Patrón radiológico. El patrón alveolar fue el más frecuente, dándose de forma proporcional en los tres tipos de neumonía. No existió una diferencia significativa entre el patrón alveolar en las bacterianas atípicas (55,56 %) frente a las de sospecha típica (54,84 %) (χ^2 mediante corrección de Yates: 0,04; $p=0,8337$) ni a las víricas (50 %) (χ^2 mediante corrección de Yates: 0,01; $p=0,9348$). Por otro lado, el patrón intersticial fue más frecuente en neumonías atípicas (25,93 %) y el mixto en las neumonías víricas (30 %) (ver tabla 5.62).

Al analizar las neumonías víricas en función del patrón alveolar, un 40 % hicieron referencia a neumonías por VRS, un 50 % a Influenza A y el 10 % a metapneumovirus. El patrón mixto fue el patrón predominante en neumonías por VRS (50 %), en cambio en neumonías por Influenza A predominó el patrón alveolar (71,42 %).

Patrón radiológico	Neumonía bacteriana neumocócica N=31		Neumonía bacteriana atípica N=27		Neumonía vírica N=20	
	N	%	N	%	N	%
Alveolar	17	54,84	15	55,56	10	50,00
Intersticial	6	19,35	7	25,93	4	20,00
Mixto	8	25,81	5	18,52	6	30,00
Derrame pleural	3	9,68	2	7,41	0	0

Tabla 5.62: Distribución de los patrones radiológicos y presencia de derrame pleural en los distintos tipos de neumonía.

La edad media de los pacientes que presentaron patrón alveolar ($50,61 \pm 43,96$ meses) no fue significativamente mayor en los que presentaron un patrón intersticial ($49,05 \pm 38,65$) (DM: 1,56 meses; IC

95: -20,92 a 24,04; $p=0,8899$).

A derrame pleural se asociaron fundamentalmente neumococo con un 7,68 % y *M. pneumoniae* (7,41 %) en comparación a las víricas (0 %), sin diferencias significativas (prueba exacta de Fisher: $p=0,2706$ y $p=0,5005$).

Finalmente, la presentación unilobar se asoció más de forma no significativa con las neumonías de sospecha neumocócica (67,74 %) y atípicas (66,67 %) que con las víricas (50 %). La afectación multilobar fue mayor en las neumonías víricas (50 %) que el resto de forma no significativa (ver tabla 5.63).

Presentación radiológica	Neumonía bacteriana neumocócica N=31		Neumonía bacteriana atípica N=27		Neumonía vírica N=20	
	N		N		N	
	%		%		%	
Unilobar	21	67,74	18	66,67	10	50,00
Multilobar	10	32,26	9	33,33	10	50,00

Tabla 5.63: Distribución de la afectación radiológica en los distintos tipos de neumonía.

Valores analíticos. En la tabla 5.64, se muestran los valores y comparaciones estadísticas de los parámetros de laboratorio. Las cifras medias de leucocitos al diagnóstico fueron más elevadas en las víricas (11.977 ± 5.790) que en las bacterianas de sospecha neumocócica (11.417 ± 5.776 ; DM -560; IC 95: -4.080 a 2.959; t-student: -0,3232; $p=0,7498$) y atípicas (10.817 ± 5.015 ; DM -1.159; IC 95: -4.542 a 2.222; t-student: -0,6987; $p=0,4908$) sin llegar a ser significativa la diferencia.

En cuanto al número medio de neutrófilos al diagnóstico, tampoco hubo diferencias entre las cifras mayores de las neumonías víricas (6.644 ± 4.756) y las atípicas (5.260 ± 3.992 ; DM -1.383; IC 95: -4.137 a 1.369; U de Mann Whitney: 207,50; $p=0,3221$) y bacterianas de sospecha neumocócica (5.387 ± 3.992 ; DM: -1.247; IC 95: -44.248 a 1.753; U de Mann Whitney: 192; $p=0,1868$). No hubo diferencias entre las bacterianas atípicas y las de sospecha neumocócica.

Los valores de PCR (ver Fig. 5.34) superiores a 6 mg/dL, se dieron en un 20 % (IC 95: 12,88 a 29,72 %) de los pacientes, de los cuales, el 41,18 % fueron neumonías de posible origen neumocócico y 41,18 % neumonías víricas por VRS e Influenza A. Ninguna neumonía por *M. pneumoniae* obtuvo una PCR >6 mg/dL. La PCR estuvo significativamente más elevada en las neumonías víricas ($7,63 \pm 9,57$) que las bacterianas de sospecha neumocócica ($4,92 \pm 10,18$) (DM: -2,71; IC 95: -8,36 a 3,14; U de Mann Whitney: 182; $p=0,0490$), y también frente en las atípicas ($1,79 \pm 1,71$) (DM: -5,83; IC 95: -10,49 a -1,19; U de Mann Whitney: 124; $p=0,0111$) (figura 34). No existieron diferencias entre bacterianas de sospecha típica ($4,92 \pm 10,18$) y atípica ($1,79 \pm 1,71$) (DM: 3,12; IC 95: -0,80 a -1,24; U de Mann Whitney: 330,50; $p=0,7544$).

Ingreso hospitalario. Presentaron mayor tasa de ingreso de forma significativa las neumonías víricas (50 %) frente a las de sospecha neumocócica (12,90 %) (OR: 6,75; IC 95: 1,75 a 26,50; χ^2 mediante corrección de Yates: 6,64; $p=0,0100$) y frente a las atípicas (7,14 %; IC 95: 1,98 a 22,65 %) (OR: 13; IC 95: 2,41 a 70,05; χ^2 mediante corrección de Yates: 9,26; $p=0,0023$) (ver tabla 5.65).

Por otro lado, se evaluaron diferentes motivos de ingreso en los tres grupos (ver tabla 5.66), no encontrándose diferencias significativas en ninguno de los grupos.

Tratamiento antibiótico y duración. Se encontraron diferencias significativas en el uso de amoxicilina entre neumonías de sospecha neumocócica (89,29 %) y neumonías atípicas (51,85 %) OR: 7,74 (IC 95: 1,88 a 31,87; χ^2 mediante corrección de Yates: 7,61; $p=0,0058$) y víricas (55 %) OR: 6,82 (IC 95: 1,54 a 30,15; χ^2 mediante corrección de Yates: 5,60; $p=0,0180$), pero no las hubo entre su uso en atípicas y víricas (ver tabla 5.67).

Por otro lado, también existieron diferencias en un mayor uso de macrólidos en neumonías atípicas

	Neumonía bacteriana neumocócica	Neumonía bacteriana atípica	Neumonía vírica
Nº leucocitos × 1.000	N=29	N=28	N=18
Media	11.417	10.817	11.977
Desviación estándar	5.776	5.015	5.790
Mediana	10.300	9.500	10.700
Rango intercuartílico	4.900-26.700	7.250-17.000	78.200-22.600
Nº neutrófilos × 1.000	N=29	N=28	N=18
Media	5.387	5.260	6.644
Desviación estándar	5.229	3.992	4.756
Mediana	3.300	4.600	4.600
Rango intercuartílico	3.700-25.400	3.975-15.400	5.075-17.100
PCR (mg/dL)	N=29	N=24	N=19
Media	4,92	1,79	7,63
Desviación estándar	10,18	1,71	9,57
Mediana	1,44	0,84	3,13
Rango intercuartílico	4,10-46,50	2,19-5,59	9,06-31,47

Tabla 5.64: Distribución de los valores analíticos en los distintos tipos de neumonía. PCR: proteína C reactiva. Las variables cuantitativas con distribución normal (leucocitos) se expresan como media $\pm$ desviación estándar y las variables sin distribución normal (neutrófilos y PCR) como mediana y rango intercuartílico.

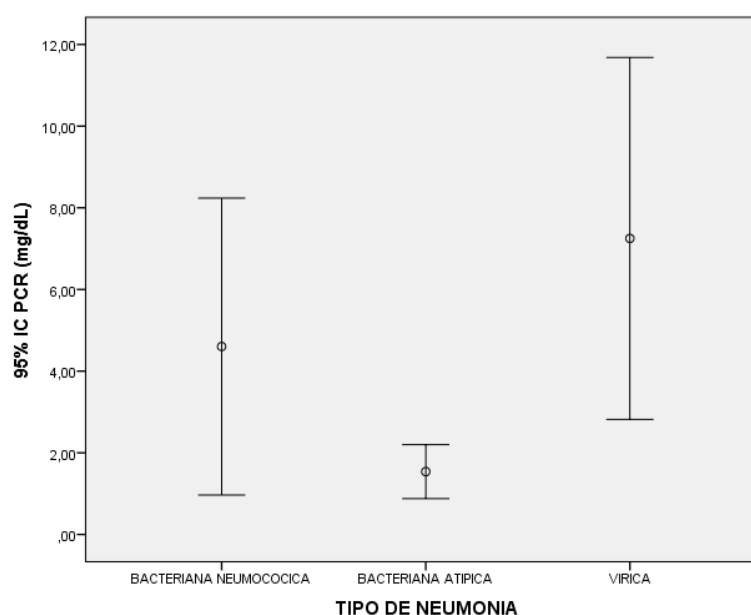


Figura 5.34: Valores medios de PCR (mg/dL) e IC 95 % de los tres tipos principales de neumonía (n=72).

(25,93 %) frente a las neumonías de sospecha neumocócica (0 %), RP: 2,43 (IC 95: 1,75 a 3,37; prueba exacta de Fisher: $p=0,0044$) y víricas (0 %) RP: 1,95 (IC 95: 1,45 a 2,63; prueba exacta de Fisher:

Ingreso	Neumonía bacteriana neumocócica N=31		Neumonía bacteriana atípica N=28		Neumonía vírica N=20	
	N	%	N	%	N	%
Si	4	12,90	2	7,14	10	50,00
No	27	87,10	26	92,86	10	50,00

Tabla 5.65: Distribución de los pacientes que precisaron ingreso en los distintos tipos de neumonía.

Motivo del ingreso ¹	Neumonía bacteriana neumocócica N=4		Neumonía bacteriana atípica N=2		Neumonía vírica N=10	
	N	%	N	%	N	%
Dificultad respiratoria	1	25,00	1	50,00	6	60,00
Hipoxemia	1	25,00	1	50,00	4	40,00
Afectación del estado general	6	25,00	1	50,00	4	40,00
Afectación multilobar	2	50,00	1	50,00	2	20,00
Fracaso tratamiento oral	1	25,00	0	0	2	20,00
Derrame pleural	2	50,00	1	50,00	0	0

Tabla 5.66: Distribución de los principales motivos de ingreso en los distintos tipos de neumonía. ¹ algunos motivos de ingreso podrían ser compartido por el mismo paciente.

Tratamiento	Neumonía bacteriana neumocócica N=31		Neumonía bacteriana atípica N=28		Neumonía vírica N=20	
	N	%	N	%	N	%
Amoxicilina	25	80,64	14	51,85	11	55,00
Macróido	0	0	7	25,93	0	0
Combinado ¹	3	9,67	6	22,22	3	15,00
Amoxicilina-clavulánico	0	0	1	0	0	0
Otros (IV)	3	9,67	0	0	6	30,00

Tabla 5.67: Distribución de los principales antibióticos utilizados en los distintos tipos de neumonía. ¹ combinado: amoxicilina + azitromicina. IV: intravenoso.

p=0,0154). No hubo diferencias significativas en el tratamiento combinado de ambos antibióticos entre ninguno de los tres tipos de neumonía. Entre neumonías de sospecha neumocócica (10,71 %) frente a neumonías atípicas (22,22 %) OR: 0,42 (IC 95: 0,09 a 1,88; χ^2 mediante corrección de Yates: 0,62; p=0,4303) ni frente a neumonías víricas (15 %) OR: 0,68 (IC 95: 0,12 a 3,78; χ^2 mediante corrección de Yates: 0,01; p=1,0000). Tampoco hubo diferencias al comparar entre neumonías atípicas frente a víricas (OR: 1,62; IC 95: 0,35 a 7,45; χ^2 mediante corrección de Yates: 0,06; p=0,8047).

Con respecto al tratamiento antibiótico intravenoso, fue significativamente más frecuente en neumonías víricas (30 %) que en neumonías atípicas (0 %) (prueba exacta de Fisher: p=0,0032) pero no que en neumonías de sospecha neumocócica (prueba exacta de Fisher: p=0,1289).

Por otro lado, la tabla 5.68, muestra la distribución del tipo de antibiótico utilizado en función del lu-

Tratamiento	Neumonías atendidas en atención primaria N=50		Neumonías atendidas en urgencias hospitalarias N=41		Valor p
	N	%	N	%	
Amoxicilina	35	70,00	26	63,41	0,6594
Macrólido	7	14,00	0	0	0,0159
Combinado ¹	7	14,00	6	14,63	0,9999
Amoxicilina-clavulánico	0	0	1	2,43	0,9999
Otros (IV)	1	2,00	8	19,53	0,0378

Tabla 5.68: Distribución del tipo de antibiótico utilizado en el momento del diagnóstico en atención primaria o en urgencias hospitalarias. ¹ combinado: amoxicilina + azitromicina. IV: intravenoso.

gar donde se diagnosticó y se trató inicialmente el episodio de neumonía. Un único paciente fue atendido en urgencias de un centro privado.

Se observa como no hubo diferencias significativas en cuanto al uso inicial de amoxicilina al diagnóstico en atención primaria (70 %) en comparación a las urgencias hospitalarias (63,41 %) (OR 1,35; IC 95: 0,56 a 3,24; χ^2 mediante corrección de Yates: 0,19; p= 0,6594).

En cambio, hubo un mayor uso significativo de macrólidos (14 %) en los pacientes atendidos inicialmente en atención primaria que en los atendidos en urgencias hospitalarias (0 %) (RP: 1,93; IC 95: 1,57 a 2,37; prueba exacta de Fisher: p=0,0159). El uso combinado amoxicilina y macrólidos fue similar en ambos grupos, siendo del 14 % en atención primaria y del 14,63 % en urgencias (OR: 0,95; IC 95: 0,28 a 3,08; prueba exacta de Fisher: p=0,9999). Amoxicilina-clavulánico se utilizó en un único caso atendido en urgencias hospitalarias.

Tal y como era de esperar, los otros tratamientos intravenosos, fueron significativamente más frecuentes en pacientes diagnosticados en urgencias (19,53 %) que en atención primaria (2 %) (OR 7,62; IC 95: 0,91 a 63,69; prueba exacta de Fisher: p=0,0378).

Evolución clínica. La duración de la fiebre más de 48 horas (ver tabla 5.69), fue mayor en el grupo de neumonías víricas (20 %) que en las neumonías de sospecha neumocócica (16,13 %) y que en las atípicas (11,11 %) sin existir diferencias significativas (χ^2 mediante corrección de Yates: 0,0005; p= 0,9823 y χ^2 mediante corrección de Yates: 0,18; p=0,6658).

Duración de la fiebre	Neumonía bacteriana neumocócica N=31		Neumonía bacteriana atípica N=27		Neumonía vírica N=20	
	N	%	N	%	N	%
≤48 horas	26	83,87	24	88,89	16	80,00
>48 horas	5	16,13	3	11,11	4	20,00

Tabla 5.69: Distribución de la duración de la fiebre en los distintos tipos de neumonía.

La tos persistió en una mayor proporción, aunque no de forma estadísticamente significativa en las neumonías de sospecha neumocócica en los primeros 7-10 días (54,84 %) frente a las atípicas (29,63 %) (χ^2 mediante corrección de Yates: 2,78; p= 0,0953) y frente a las víricas (35 %) (χ^2 mediante corrección de Yates: 1,21; p=0,2720) (ver tabla 5.70).

Por último, en la valoración de la auscultación cardiopulmonar a los 7-10 días (ver tabla 5.71), se observó como las neumonías víricas eran las que con mayor frecuencia se normalizaban (75 %) en

Duración de la tos	Neumonía bacteriana neumocócica N=31		Neumonía bacteriana atípica N=27		Neumonía vírica N=20	
	N	%	N	%	N	%
A los 7-10 días	17	54,84	8	29,63	7	35,00
Al mes	3	9,68	3	11,11	3	15,00

Tabla 5.70: Distribución de la duración de la tos en los distintos tipos de neumonía.

Normalización de la auscultación cardiopulmonar	Neumonía bacteriana neumocócica N=31		Neumonía bacteriana atípica N=27		Neumonía vírica N=20	
	N	%	N	%	N	%
A los 7-10 días	21	67,74	18	66,67	15	75,00
Al mes	29	93,55	24	88,89	18	90,00

Tabla 5.71: Distribución de la duración en la normalización de la auscultación cardiopulmonar en los distintos tipos de neumonía.

comparación con las de sospecha bacteriana típica (67,74 %) (χ^2 mediante corrección de Yates:0,06; $p=0,8098$) y las atípicas (66,67 %) (χ^2 mediante corrección de Yates:0,09; $p=0,7679$).

5.12.4. Análisis multivariante entre los tres tipos principales de neumonía

En el estudio de regresión múltiple, se utilizaron aquellas variables que obtuvieron una relación significativa o próxima a la significación ($p \leq 0,1$) en el análisis comparativo univariante previo. En las tablas 5.72- 5.73- 5.74 se muestra el resumen de las variables analizadas como posibles factores de riesgo del tipo de neumonía.

Edad. La edad fue una de las variables más importantes que se relacionó significativamente con el tipo de neumonía. En este sentido, la edad en meses fue significativamente mayor en las neumonías atípicas frente las de sospecha neumocócica (OR: 1,09; IC 95: 1,02 a 1,17; $p=0,0130$), pero no cuando se comparó neumonías víricas con neumonías de sospecha neumocócica (OR: 1,02; IC 95: 0,96 a 1,08; $p=0,5188$).

En esta misma línea, considerando la edad mayor o menor de 2 años, hubo diferencias significativas al comparar neumonías de sospecha neumocócica frente a neumonías atípicas (OR: 0,05; IC 95: 0,004 a 0,53; $p=0,0144$) y frente a neumonías víricas (OR: 0,11; IC 95: 0,01 a 0,91; $p=0,0411$) presentando los mayores de 2 años más probabilidad de neumonía atípica y los menores de 2 años neumonía vírica y de sospecha neumocócica.

Sintomatología clínica. La taquipnea se relacionó de forma significativa con las neumonías atípicas frente a las de sospecha neumocócica en el análisis univariante, sin embargo, no se confirmó en el análisis de regresión múltiple (OR: 1,23; IC 95: 0,15 a 9,84; $p=0,8444$).

Tras el análisis multivariante, se mantuvo la relación estadísticamente significativa entre hipoxemia y neumonías víricas frente a las de sospecha neumocócica, (OR: 19,26; IC 95: 1,31 a 283,72; $p=0,0312$).

Sin embargo, en el caso de los signos de dificultad respiratoria moderados, considerados como tal, tiraje subcostal e intercostal, no mantuvieron la relación inicial significativa con neumonías víricas frente a neumonías atípica (OR: 4,12; IC 95: 0,33 a 50,62; $p=0,2687$).

Ingresos. Se mantuvo en el análisis multivariante, la relación significativa entre mayores tasas de

Total 92 (100 %)	Neumonía bacteriana neumocócica N(%) (IC 95 %)	Neumonía bacteriana atípica N(%) (IC 95 %)	Magnitud (IC 95 %)	Valor p
Edad ≤ 2 años (N=14)	9 (29,03)	5 (17,86)	OR: 1,88	0,4832
Edad >2 años (N=45)	22 (70,97)	23 (82,14)	(0,54 a 6,50)	
Edad ≤ 5 años (N=41)	29 (93,55)	12 (42,86)	OR: 19,33	<0,001
Edad >5 años (N=18)	2 (6,45)	16 (57,14)	(3,84 a 97,36)	
Edad media; meses (DE)	32,68 (21,14)	74,25 (42,21)	DM: -41,57 (-59,45 a 23,69)	<0,001
Taquipnea				0,0285
Si (N=28)	10 (35,71)	18 (69,33)	OR: 0,25	
No (N=26)	18 (64,29)	8 (30,77)	(0,08 a 0,77)	
Hipoxemia (Sat O ₂)≤92 %				0,4295
Si (N=4)	1 (3,23)	3 (12,50)	OR: 0,23	
No (N=51)	30 (96,77)	21 (87,50)	(0,02 a 2,40)	
Dificultad respiratoria moderada (sub e intercostal)				0,0796
Si (N=5)	5 (16,13)	0 (0)	RP: 2,08	
No (N=54)	26 (83,87)	28 (100)	(1,57 a 2,74)	
Conjuntivitis				
Si (N=0)	0 (0)	0 (0)		
No (N=59)	31 (100)	28 (100)		
Mucosidad nasal				0,0511
Si (N=34)	22 (70,97)	12 (42,86)	OR: 3,36	
No (N=25)	9 (29,03)	16 (57,14)	(1,11 a 9,57)	
Ingreso				0,7644
Si (N=6)	4 (12,90)	2 (7,14)	OR: 1,93	
No (N=53)	27 (87,10)	26 (92,86)	(0,32 a 11,43)	
PCR (mg/dL) media (DS)	4,60 (10,18)	1,54 (1,70)	DM: 3,06 (-0,72 a 6,84)	0,7544
Análisis Multivariante				
Edad			OR: 0,92 (0,86 a 0,98)	0,0130
Edad ≤2 años			OR: 20,64 (1,86 a 228,11)	0,0140

Tabla 5.72: Resumen de los principales resultados al aplicar los análisis univariante y multivariante al comparar neumonías de sospecha neumocócica con neumonías atípicas. Sat O₂: saturación de oxígeno; DE: desviación estándar; DM: diferencia de medias; OR: odds ratio; RP: razón de prevalencias; IC: intervalo de confianza, PCR: proteína C reactiva. Las variables cuantitativas con distribución normal (leucocitos) se expresan como media ± desviación estándar y las variables sin distribución normal (neutrófilos y PCR) como mediana y rango intercuartílico.

ingreso en neumonías víricas en comparación con las neumonías de sospecha neumocócica (OR: 7,49; IC 95: 1,58 a 35,55; p=0,0111) y con las neumonías atípicas (OR: 9,31; IC 95: 1,52 a 56,95; p=0,0166).

Valores analíticos. Los valores de PCR se mostraron significativamente más elevados en neumonías víricas frente a neumonías atípicas (OR: 1,36; IC 95: 1,02 a 1,81; p=0,0365). Sin embargo, la diferencia significativa que se obtuvo inicialmente entre las neumonías de sospecha neumocócica y víricas, no se confirmó en el multivariante.

Total 92 (100 %)	Neumonía bacteriana neumocócica N(%) (IC 95 %)	Neumonía vírica N(%) (IC 95 %)	Magnitud (IC 95 %)	Valor p
Edad ≤ 2 años (N=20)	9 (29,03)	11 (55,00)	OR: 0,33	0,1186
Edad >2 años (N=31)	22 (70,97)	9 (45,00)	(0,10 a 1,08)	
Edad ≤ 5 años (N=46)	29 (93,55)	17 (85,00)	OR: 2,56	0,6030
Edad >5 años (N=5)	2 (6,45)	3 (15,00)	(0,39 a 16,88)	
Edad media; meses (DE)	32,68 (21,14)	36,15 (44,51)	DM: -3,47 (-25,43 a 18,48)	0,3472
Taquipnea				0,9176
Si (N=16)	10 (35,71)	6 (35,29)	OR: 1,30	
No (N=32)	18 (64,29)	14 (64,71)	(0,38 a 4,43)	
Hipoxemia (Sat O ₂) ≤ 92 %				0,0465
Si (N=6)	1 (3,23)	5 (26,32)	OR: 0,09	
No (N=44)	30 (96,77)	14 (73,68)	(0,01 a 0,87)	
Dificultad respiratoria moderada (sub e intercostal)				0,4081
Si (N=11)	5 (16,13)	6 (30,00)	OR: 0,45	
No (N=40)	26 (83,87)	14 (70,00)	(0,12 a 1,74)	
Conjuntivitis				0,0222
Si (N=4)	0 (0)	4 (20,00)		
No (N=47)	31 (100)	16 (80,00)		
Mucosidad nasal				0,2060
Si (N=40)	22 (70,97)	18 (90,00)	OR: 0,27	
No (N=11)	9 (29,03)	2 (10,00)	(0,05 a 1,42)	
Ingreso				0,0100
Si (N=14)	4 (12,90)	10 (50,00)	OR: 0,15	
No (N=37)	27 (87,10)	10 (50,00)	(0,04 a 0,58)	
PCR (mg/dL) media (DS)	4,92 (10,18)	7,63 (9,57)	DM: -2,71 (-8,36 a 3,14)	0,0490
<i>Análisis Multivariante</i>				
≤2 años			OR: 0,11 (0,01 a 0,91)	0,0412
Hipoxemia			OR: 0,05 (0,01 a 0,76)	0,0312
Ingreso			OR: 0,13 (0,03 a 0,63)	0,0111

Tabla 5.73: Resumen de los principales resultados al aplicar los análisis univariante y multivariante al comparar neumonías de sospecha neumocócica con neumonías víricas. Sat O₂: saturación de oxígeno; DE: desviación estándar; DM: diferencia de medias; OR: odds ratio; RP: razón de prevalencias; IC: intervalo de confianza, PCR: proteína C reactiva. Las variables cuantitativas con distribución normal (leucocitos) se expresan como media ± desviación estándar y las variables sin distribución normal (neutrófilos y PCR) como mediana y rango intercuartílico.

5.12.5. Análisis univariante entre las neumonías con manejo en atención primaria y las neumonías con ingreso hospitalario

Se recogieron un total de 248 neumonías hospitalarias, cuyas características epidemiológicas, clínicas, radiológicas y analíticas fueron descritas en una publicación adicional que se adjunta en el anexo F. Para el análisis comparativo frente a las neumonías atendidas en AP, se excluyeron 12 pacientes que no cumplían los criterios del estudio, o bien, se encontraban repetidos; contando finalmente con un total de

Total 92 (100 %)	Neumonía vírica N(%) (IC 95 %)	Neumonía bacteriana atípica N(%) (IC 95 %)	Magnitud (IC 95 %)	Valor p
Edad ≤ 2 años (N=16)	11 (55,00)	5 (17,86)	OR: 5,62	0,0173
Edad >2 años (N=32)	9 (45,00)	23 (82,14)	(1,52 a 20,80)	
Edad ≤ 5 años (N=29)	17 (85,00)	12 (42,86)	OR: 7,56	0,0082
Edad >5 años (N=19)	3 (15,00)	16 (57,14)	(1,79 a 31,81)	
Edad media; meses (DE)	36,15 (44,51)	74,25 (42,21)	DM: 38,10 (12,31 a 63,88)	<0,001
Taquipnea				0,0605
Si (N=24)	6 (35,29)	18 (69,33)	OR: 0,19	
No (N=22)	14 (64,71)	8 (30,77)	(0,05 a 0,68)	
Hipoxemia (Sat O ₂) ≤ 92 %				0,4463
Si (N=8)	5 (26,32)	3 (12,50)	OR: 2,50	
No (N=35)	14 (73,68)	21 (87,50)	(0,51 a 12,17)	
Dificultad respiratoria moderada (sub e intercostal)				0,0080
Si (N=6)	6 (30,00)	0 (0)	RP: 3,00	
No (N=42)	14 (70,00)	28 (100)	(1,95 a 4,60)	
Conjuntivitis				0,0211
Si (N=4)	4 (20,00)	0 (0)	RP: 2,75	
No (N=44)	16 (80,00)	28 (100)	(1,86 a 4,06)	
Mucosidad nasal				0,0022
Si (N=30)	18 (90,00)	12 (42,86)	OR: 12,00	
No (N=18)	2 (10,00)	16 (57,14)	(2,32 a 61,95)	
Ingreso				0,0023
Si (N=12)	10 (50,00)	2 (7,14)	OR: 13,00	
No (N=36)	10 (50,00)	26 (92,86)	(2,41 a 70,05)	
PCR (mg/dL) media (DS)	7,63 (9,57)	1,79 (1,71)	DM: -5,83 (-10,49 a -1,19)	0,0111
<i>Análisis Multivariante</i>				
Ingreso			OR: 9,31 (1,52 a 56,95)	0,0166
PCR (mg/dL)			OR: 1,36 (1,02 a 1,81)	0,0365

Tabla 5.74: Resumen de los principales resultados al aplicar los análisis univariante y multivariante al comparar neumonías atípicas con neumonías víricas. Sat O₂: saturación de oxígeno; DE: desviación estándar; DM: diferencia de medias; OR: odds ratio; RP: razón de prevalencias; IC: intervalo de confianza, PCR: proteína C reactiva. Las variables cuantitativas con distribución normal (leucocitos) se expresan como media ± desviación estándar y las variables sin distribución normal (neutrófilos y PCR) como mediana y rango intercuartílico.

236 pacientes.

Sexo y edad. La distribución por sexos fue muy similar, con ligero predominio en ambos del sexo femenino (ver tabla 5.75), pero sin diferencias significativas (χ^2 0,21; p=0,6442).

En relación a la edad (ver tabla 5.76), tanto las neumonías atendidas en atención primaria como las hospitalarias fueron más frecuentes en niños menores de 5 años, alcanzando el 85,59 % en las neumonías hospitalarias frente al 76,09 % de las neumonías atendidas en atención primaria (OR: 1,86; IC 95: 1,02 a

Sexo	Neumonías en atención primaria N=92		Neumonías hospitalarias N=236	
	N	%	N	%
Femenino	49	53,26	119	50,42
Masculino	43	46,74	117	49,58

Tabla 5.75: Distribución por sexo de las neumonías atendidas en atención primaria y hospitalarias.

Edad	Neumonías en atención primaria N=92		Neumonías hospitalarias N=236	
	N	%	N	%
≤5 años	70	76,09	202	85,59
>5 años	22	23,91	34	14,41

Tabla 5.76: Distribución por edad de las neumonías atendidas en atención primaria y hospitalarias, proponiendo punto de corte los 5 años.

3,40; χ^2 4,22; $p=0,0398$).

Por otro lado, si colocamos el punto de corte en los 2 años (ver tabla 5.77), las neumonías hospitalarias también fueron significativamente más frecuentes en ≤ 2 años (58,90 %) frente al 31,52 % de las neumonías de atención primaria (OR: 3,11; IC 95: 1,86 a 5,18, χ^2 19,85; $p<0,001$).

Edad	Neumonías en atención primaria N=92		Neumonías hospitalarias N=236	
	N	%	N	%
≤2 años	29	31,52	139	58,90
>2 años	63	68,48	97	41,10

Tabla 5.77: Distribución por edad de las neumonías atendidas en atención primaria y hospitalarias, proponiendo punto de corte los 2 años.

La edad media en meses (ver tabla 5.78) fue significativamente mayor en las neumonías atendidas en atención primaria ($47,58 \pm 40,43$ meses) frente a las neumonías hospitalarias ($38,11 \pm 35,52$ meses): DM: 9,47 (IC 95: 0,53 a 18,40); U de Mann Whitney: 8910; $p=0,0117$.

Considerando la edad decimal en años (ver tabla 5.79) también fue significativamente mayor en las neumonías atendidas en atención primaria ($3,96 \pm 3,37$ años) frente a las neumonías hospitalarias ($3,17 \pm 2,96$ años); DM: 0,79 (IC 95: 0,04 a 1,53); U de Mann Whitney: 8910; $p=0,0117$.

Distribución estacional en meses. Las neumonías hospitalarias se dieron en mayor proporción en los meses de octubre (11,02 %), noviembre (11,44 %) y diciembre (13,98 %), similar a las atendidas en atención primaria, excepto los meses de abril y mayo donde hubo un aumento de neumonías en atención primaria (23,91 %) que no se correspondió con mayor proporción de neumonías ingresadas (14,41 %)

Edad (meses)	Neumonías en atención primaria N=92	Neumonías hospitalarias N=236
Media	47,58	38,11
Desviación estándar	40,43	35,52
Mediana	33,00	24,00
Rango intercuartílico	21,00-60,00	16,00-48,00
Moda	30,00	24,00

Tabla 5.78: Distribución de la edad en meses de las neumonías atendidas en atención primaria y hospitalarias.

Edad (edad decimal)	Neumonías en atención primaria N=92	Neumonías hospitalarias N=236
Media	3,96	3,17
Desviación estándar	3,37	2,96
Mediana	2,75	2,00
Rango intercuartílico	1,75-5,00	1,33-4,00
Moda	2,50	2,00

Tabla 5.79: Distribución de la edad decimal (años) de las neumonías atendidas en atención primaria y hospitalarias

(ver Fig. 5.35), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (prueba exacta de Fisher: $p=0,020$).

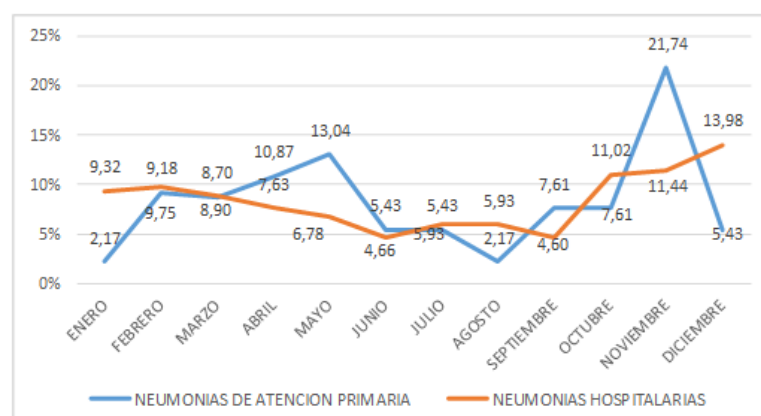


Figura 5.35: Distribución de las neumonías de atención primaria y hospitalarias en los distintos meses (n=328).

Antecedentes personales respiratorios: bronquitis y neumonía. El antecedente de bronquitis fue más frecuente de forma estadísticamente significativa en el grupo de las neumonías hospitalarias (43,22 %), frente al 23,91 % de las neumonías de atención primaria (OR: 2,42; IC 95: 1,40 a 4,17; χ^2 mediante corrección de Yates: 9,69; $p=0,0019$). En cambio, no existieron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al antecedente de neumonías previas (ver tabla 5.80).

Presentación clínica. En la tabla 5.81, se muestra como no existieron diferencias significativas en

Antecedentes respiratorios	Neumonías en atención primaria N=92		Neumonías hospitalarias N=236		Valor p
	N	%	N	%	
Bronquitis	22	23,91	102	43,22	0,0019
Neumonía	9	9,78	11	4,66	0,1196

Tabla 5.80: Distribución de los antecedentes respiratorios en neumonías de atención primaria y hospitalarias.

Características clínicas	Neumonías en atención primaria N=92		Neumonías hospitalarias N=236		Valor p
	N	%	N	%	
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	82	89,13	199	84,32	0,2971
Tos intensa	63	68,48	203	86,02	<0,001
Clínica digestiva	17	18,48	71	30,08	0,0374
Dolor costal	5	5,43	9	3,81	0,5470
Dificultad respiratoria	23	25,00	128	54,24	<0,001
Taquipnea	38	47,50	92	38,98	0,6994
Hipoxemia: Saturación de $\text{O}_2 \leq 92\%$	10	11,90	42	17,80	0,1700

Tabla 5.81: Distribución de las diferentes características clínicas en neumonías de atención primaria y hospitalarias.

determinados ítems de la presentación clínica: fiebre, dolor costal, taquipnea e hipoxemia. Sin embargo, la tos intensa, la clínica digestiva y los signos de dificultad respiratoria fueron significativamente más frecuentes en las neumonías ingresadas. En cuanto a los porcentajes, se observa como la fiebre superior a 38°C se dio en el 84,32 % de los pacientes con neumonía hospitalaria, frente al 89,13 % de las neumonías de atención primaria, significativamente mayor (prueba exacta de Fisher: $p=0,2971$). La tos intensa se encontró significativamente más (86,02 %) en neumonías hospitalarias frente al 68,48 % de las de atención primaria (OR :2,83; IC 95: 1,59 a 5,02; prueba exacta de Fisher: $p<0,001$). Del mismo modo, ocurrió con la clínica digestiva, siendo mayor en las neumonías hospitalarias (30,08 %) frente a las de atención primaria (18,48 %) (OR: 1,89; IC 95: 1,04 a 3,44; prueba exacta de Fisher: $p=0,0374$) y con los signos de dificultad respiratoria, siendo del 54,24 % en neumonías hospitalarias frente al 25 % en las neumonías de atención primaria (OR: 3,55; IC 95: 2,07 a 6,08; χ^2 : 18,71; $p<0,001$).

Hubo diferencias en cuanto a la temperatura máxima entre las neumonías diagnosticadas en atención primaria ($38,78^{\circ}\text{C} \pm 0,86$) y las hospitalarias ($39,01^{\circ}\text{C} \pm 0,92$) (DM: 0,23; IC 95: 0,01 a 0,45; $p=0,0391$). En cambio, no las hubo en cuanto a la duración media de la fiebre, siendo en atención primaria de $3,70 \text{ días} \pm 1,94$ y en las hospitalarias de $3,87 \text{ días} \pm 2,73$ (DM: 0,17; IC 95: -0,36 a 0,70; $p=0,5284$).

El dolor costal no fue significativamente más frecuente en las neumonías de atención primaria (5,43 %) que en las hospitalarias (3,81 %). La taquipnea al diagnóstico fue más frecuente en neumonías de atención primaria (47,50 %) frente a las hospitalarias (38,98 %) sin diferencias significativas, al igual que la hipoxemia más frecuente en las neumonías ingresadas (17,80 %) que en las atendidas en atención primaria (11,90 %).

Patrón radiológico. Se valoró si existían diferencias entre los dos grupos de neumonía con el patrón

radiológico (alveolar, intersticial y mixto), así como la extensión de la afectación (unilobar o multilobar).

Un paciente fue excluido del total de las neumonías de atención primaria, ya que inicialmente el investigador no pudo clasificar la radiografía de tórax en ninguno de los 3 patrones radiológicos.

La tabla 5.82, nos muestra como no existieron diferencias significativas en ninguno de los grupos en función del patrón mixto, sin embargo, el patrón alveolar fue significativamente más frecuente en las neumonías hospitalarias (78,81 %) frente a las de atención primaria (53,85 %) (OR: 3,18; IC 95: 1,90 a 5,34; prueba exacta de Fisher: $p < 0,001$). El patrón intersticial prevaleció significativamente en las neumonías de atención primaria (19,78 %) frente a las hospitalarias (6,36 %) (OR: 3,63; IC 95: 1,74 a 7,57; χ^2 mediante corrección de Yates: 11,35; $p \leq 0,001$).

La presencia de derrame pleural fue 3,52 veces más frecuente en las neumonías hospitalarias (19,92 %) que en las atendidas en atención primaria (6,52 %) (OR: 3,53; IC 95: 1,45 a 8,55; prueba exacta de Fisher: $p = 0,0025$).

Patrón radiológico	Neumonías en atención primaria N=91		Neumonías hospitalarias N=236		Valor p
	N	%	N	%	
Alveolar	49	53,85	186	78,81	<0,001
Intersticial	18	19,78	15	6,36	<0,001
Mixto	94	26,37	35	14,83	0,8996
Derrame pleural	6	6,52	47	19,92	0,0025

Tabla 5.82: Distribución de los patrones radiológicos en neumonías de atención primaria y hospitalarias.

Por otro lado, la afectación unilobar fue más frecuente en las neumonías de atención primaria (61,54 %), frente al 59,75 % de las neumonías hospitalarias, de forma no significativa (χ^2 : 0,09; $p = 0,7666$) (ver tabla 5.83).

Valores analíticos. Encontramos que los valores medios de leucocitos (ver tabla 5.84) fueron mayores en las neumonías hospitalarias (mediana 13.500) que en las atendidas en atención primaria (mediana 10.400). La media en la cifra de leucocitos fue de 15.230 ± 8.267 en las neumonías hospitalarias y de 11.632 ± 5.465 en las neumonías atendidas en atención primaria.

La comparación de las cifras de leucocitos, muestra cómo existieron diferencias significativas entre ambos grupos, a favor de las neumonías hospitalarias frente las de atención primaria (DM: 3.597; IC 95: 2.053 a 5.140; U de Mann Whitney: 7308; $p < 0,001$). Del mismo modo, ocurrió con las cifras de neutrófilos, siendo significativamente mayor en las neumonías hospitalarias (10.336 ± 7.336) que en las de atención primaria (6.021 ± 4.934) (DM: 4.314; IC 95: 2.881 a 5.747; U de Mann Whitney: 5666; $p < 0,001$). La PCR fue significativamente mayor en el grupo de las neumonías hospitalarias ($9,32 \pm 12,79$) que en las de atención primaria ($4,82 \pm 9,07$) (DM: 4,50; IC 95: 2,02 a 6,98; U de Mann Whitney: 6429,50; $p < 0,001$).

5.12.6. Análisis multivariante entre las neumonías con manejo en atención primaria y las neumonías con ingreso hospitalario

En el estudio de regresión múltiple, se utilizaron aquellas variables que obtuvieron una relación significativa o próxima a la significación ($p \leq 0,1$) en el análisis comparativo univariante previo. En la tabla 5.85 se muestra el resumen de las variables analizadas como posibles factores de riesgo entre neumonías con manejo en atención primaria y neumonías con manejo hospitalario.

Presentación radiológica	Neumonías en atención primaria N=91		Neumonías hospitalarias N=236		Valor p
	N	%	N	%	
Unilobar	56	61,54	141	59,75	0,7666
Multilobar	35	38,46	95	40,25	

Tabla 5.83: Distribución de la afectación radiológica en neumonías de atención primaria y hospitalarias.

	Neumonías en atención primaria	Neumonías hospitalarias	DM; IC 95 % y significación estadística
Nº leucocitos × 1.000	N=88	N=228	
Media	11.632	15.230	3.597; 2.053 a 5.140 (U de Mann Whitney, p<0,001) ¹
Desviación estándar	5.465	8.267	
Mediana	10.400	13.500	
Rango intercuartílico	7.775-14.775	9.350-18.900	
Moda	5.500	12.600	
Nº neutrófilos × 1.000	N=88	N=228	
Media	6.021	10.336	4.314; 3.367 a 5.261 (U de Mann Whitney, p<0,001) ¹
Desviación estándar	4.934	7.336	
Mediana	4.300	8600	
Rango intercuartílico	2.700-7.925	5.300-13.400	
Moda	2.700	5.300	
PCR (mg/dL)	N=84	N=227	
Media	5,22	9,32	4,14; 1,96 a 6,91 (U de Mann Whitney, p<0,001) ¹
Desviación estándar	9,34	12,79	
Mediana	1,61	4,59	
Rango intercuartílico	0,43-4,33	1,54-12,67	
Moda	0	0,90	

Tabla 5.84: Distribución de los valores analíticos en neumonías de atención primaria y hospitalarias. PCR: proteína C reactiva. Las variables cuantitativas con distribución normal (leucocitos) se expresan como media ± desviación estándar y las variables sin distribución normal (neutrófilos y PCR) como mediana y rango intercuartílico. ¹ calculado mediante el test U Mann-Whitney, significativa p<0,05.

Edad. La edad media en meses no fue significativamente menor en las neumonías ingresadas (38,11 ± 35,52) frente las manejadas en atención primaria (47,58 ± 40,43) (p= 0,7666), pero al considerar la edad mayor o menor de 2 años, hubo diferencias significativas al comparar ambos grupos (OR: 6,74; IC 95: 2,36 a 19,27; p<0,001) presentando los menores de 2 años más probabilidad de presentar neumonías que precisen ingreso hospitalario.

Antecedentes personales respiratorios. El antecedente personal de bronquitis fue significativamente mayor en neumonías que precisaron ingreso que aquellas neumonías atendidas en atención primaria (OR: 2,85; IC 95: 1,20 a 6,81; p=0,0190).

Sintomatología clínica. Tras el análisis multivariante, se mantuvo la relación estadísticamente significativa entre los signos de dificultad respiratoria moderados, considerados como tal, tiraje subcostal e intercostal y las neumonías que precisaron ingreso (OR: 7,03; IC 95: 2,08 a 23,69; p=0,0020).

Del mismo modo, se confirmó como la tos intensa se relacionó significativamente con neumonías

	Neumonías con ingreso hospitalario N=236 N(%) (IC 95 %)	Neumonías en atención primaria N=92 N(%) (IC 95 %)	Magnitud (IC 95 %)	Valor p
Edad ≤ 2 años (N=168)	139 (58,90)	29 (31,52)	OR: 3,11 (1,86 a 5,18)	<0,001
Edad >2 años (N=160)	97 (41,10)	63 (68,48)		
Edad ≤ 5 años (N=272)	202 (85,59)	70 (76,09)	OR: 1,86 (1,02 a 3,40)	0,0398
Edad >5 años (N=56)	34 (14,41)	22 (23,91)		
Edad media; meses (DE)	38,11 (35,52)	47,58 (40,43)	DM: -9,47 (- 18,40 a -0,53)	<0,0117
Temperatura media máxima (°C) (DS)	39,01 (0,92)	38,78 (0,86)	DM: 0,23 (0,01 a 0,45)	0,0391
Bronquitis previas				0,0019
Si (N=124)	102 (43,22)	22 (23,91)	OR: 2,42 (1,40 a 4,17)	
No (N=204)	134 (56,78)	70 (76,09)		
Tos intensa				<0,001
Si (N=266)	203 (86,02)	63 (68,78)	OR: 2,83 (1,59 a 5,02)	
No (N=62)	33 (13,98)	29 (31,22)		
Hipoxemia (Sat O ₂) ≤ 92 %				0,1692
Si (N=52)	42 (17,80)	10 (11,90)	OR: 1,78 (0,85 a 3,70)	
No (N=276)	194 (82,20)	82 (88,10)		
Dificultad respiratoria moderada (sub e intercostal)				<0,001
Si (N=151)	128 (54,24)	23 (25,00)	OR: 3,55 (2,07 a 6,08)	
No (N=172)	108 (45,76)	64 (75,00)		
Clínica digestiva				0,0374
Si (N=88)	71 (30,08)	17 (18,48)	OR: 1,89 (1,04 a 3,44)	
No (N=240)	165 (69,92)	75 (81,52)		
Patrón alveolar				<0,001
Si (N=235)	186 (78,81)	49 (53,85)	OR: 3,18 (1,90 a 5,34)	
No (N=92)	50 (21,19)	42 (46,15)		
Patrón intersticial				<0,001
Si (N=33)	15 (6,36)	18 (19,78)	OR: 0,28 (0,13 a 0,57)	
No (N=294)	221 (93,64)	73 (80,22)		
Derrame pleural				<0,001
Si (N=53)	47 (19,92)	6 (6,52)	OR: 3,53 (1,45 a 8,55)	
No (N=274)	189 (80,08)	85 (93,48)		
Valor medio de leucocitos (DS)	15.230 (8.267)	11.632 (5.465)	DM: 3.597 (2.053 a 5.140)	<0,001
Valor medio de neutrófilos (DS)	10.336 (7.336)	6.021(4.934)	DM: 4.314 (3.367 a 5.261)	<0,001
PCR (mg/dL) media (DS)	9,32 (12,79)	5,22 (9,34)	DM: 4,14 (1,96 a -6,91)	<0,001
<i>Análisis Multivariante</i>				
≤ 2 años			OR: 6,74 (2,36 a 19,27)	<0,001
Bronquitis previas			OR: 2,86 (1,20 a 6,81)	0,0190
Tos intensa			OR: 9,66 (3,24 a 28,79)	<0,001
Signos de dificultad respiratoria			OR: 7,03 (2,08 a 23,69)	0,0020
Valor medio de leucocitos			OR: 1,00 (1,00 a 1,00)	<0,0140
Valor medio de neutrófilos			OR: 1,00 (0,99 a 1,00)	<0,001
PCR (mg/dL)			OR: 1,05 (1,01 a 1,08)	0,0062

Tabla 5.85: Resumen de los principales resultados al aplicar los análisis univariante y multivariante al comparar neumonías manejadas en atención primaria y neumonías que precisaron ingreso hospitalario. Sat O₂: saturación de oxígeno; DE: desviación estándar; °C: grados centígrados; DM: diferencia de medias; OR: odds ratio; RP: razón de prevalencias; IC: intervalo de confianza, PCR: proteína C reactiva. Las variables cuantitativas con distribución normal (leucocitos) se expresan como media ± desviación estándar y las variables sin distribución normal (neutrófilos y PCR) como mediana y rango intercuartílico.

ingresadas (OR: 9,66; IC 95: 3,24 a 28,79; p<0,001).

Sin embargo, en el caso de la clínica digestiva, no mantuvo la relación inicial significativa con neu-

monías hospitalarias frente a neumonías de atención primaria (OR: 1,65; IC 95: 0,62 a 4,36; $p=0,3144$).

Valores analíticos. Los valores de leucocitos se mostraron significativamente más elevados en neumonías hospitalarias frente a neumonías atendidas en atención primaria (OR: 1,00; IC 95: 1,00 a 1,00; $p=0,0140$); ocurriendo de forma similar en lo referente a los valores absolutos de neutrófilos (OR: 1,00; IC 95: 0,99 a 1,00; $p<0,001$).

Los valores de PCR también se obtuvieron significativamente más elevados en neumonías hospitalarias frente a neumonías atendidas en atención primaria (OR: 1,05; IC 95: 1,01 a 1,08; $p=0,0062$).

Capítulo 6

Discusión

La neumonía adquirida en la comunidad es una patología frecuente en la consulta de atención primaria, siendo en la mayoría de las ocasiones, todo un reto diagnóstico en lo referente a su etiología [2, 57, 58]. En la última década, se han constatado una serie de cambios epidemiológicos y ambientales que demuestran como en la práctica diaria los patrones clásicamente descritos tanto clínicos como radiológicos no siempre permiten el diagnóstico más exacto en pediatría, tal y como se corrobora en diferentes aportaciones en la literatura [4, 5, 9, 51]. Según expone el documento de consenso sobre el tratamiento ambulatorio y prevención de la neumonía adquirida en la comunidad de la Asociación Española de Pediatría [3], los principales agentes etiológicos son virus y neumococo, los primeros afectando fundamentalmente, a menores de 5 años y el segundo a niños de cualquier edad. En los últimos 10-15 años se está observando un aumento de la incidencia de virus y gérmenes atípicos, así como un ligero incremento de neumonías complicadas por *S. aureus*.

Aguilera-Alonso *et al.* [4], demostraron como en un elevado porcentaje (88 %) de niños menores de 16 años hospitalizados con neumonía confirmada radiográficamente, se identificaron virus respiratorios, asociándose esos casos con un menor uso de antibióticos.

El amplio estudio de Clark *et al.* [51], sobre la etiología de la neumonía en niños hospitalizados de Reino Unido, puso de manifiesto cómo los menores de 5 años presentaban neumonías de mayor gravedad, con mayores cambios radiológicos, siendo neumococo y VRS los gérmenes más frecuentes.

Sin embargo, el patrón de la neumonía adquirida en la comunidad pediátrica parece tener diferentes características. Generalmente, las neumonías diagnosticadas en pediatría de atención primaria, se relacionan con cuadros más benignos, de menor afectación parenquimatosa y menor tiempo de evolución. Sin embargo, la mayoría de los trabajos involucran a pacientes hospitalarios más complejos, con peor evolución y por ello mayor número de complicaciones [10, 260, 261]. En nuestro estudio hemos analizado neumonías diagnosticadas preferentemente desde atención primaria y en su mayoría, con buena evolución tras el tratamiento antibiótico empírico.

En nuestra cohorte hubo un discreto predominio en mujeres, con una edad media de 47 meses con un límite de edad predominante de 25-48 meses, similar al de otras series publicadas [7, 184, 188, 256]. La mayoría de estos trabajos están realizados en el ámbito hospitalario, por lo que recogen neumonías de mayor gravedad y, por lo tanto, de menor edad. Sin embargo, autores como Rudan *et al.* [10] consideran que las infecciones respiratorias agudas, y dentro de ellas, la neumonía adquirida en la comunidad, son más frecuentes en el sexo masculino reflejando la mayor susceptibilidad ya conocida en el sexo masculino para adquirir infecciones respiratorias.

Hubo una mayor incidencia de neumonías en el mes de noviembre, abril y mayo, concentrándose en esos 3 meses, cerca de la mitad de las neumonías de nuestro estudio, sin existir diferencias importantes sobre el tipo de neumonía encontrado. El aumento de neumonías en abril y mayo desde atención primaria, no se correspondieron con un mayor número de ingresos, posiblemente se deba a un aumento de neumonías atípicas en esos meses.

Destaca como, una cuarta parte de nuestros pacientes, presentaban el antecedente de bronquitis de repetición/hiperreactividad bronquial y cerca de un 10 % neumonías previas, siendo un factor predisponente a tener en cuenta, ya conocido y puesto de manifiesto en otras series y protocolos [2, 10, 14].

Entre las principales asociaciones (Sociedad Americana de Infectología Pediátrica, Sociedad Británica de Neumología y Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria) que elaboran guías donde se determinan factores de riesgo, incluyen la hiperreactividad bronquial e infecciones respiratorias intercurrentes [1, 26, 43]. Estudios en atención primaria de España, como el de Giménez *et al.* [256] y el de Garcés *et al.* [257], constataron unos porcentajes de asma e hiperreactividad bronquial, como factor predisponente en pacientes con neumonía, del 78 % y 68 %, cifras muy superiores a las nuestras.

Además, Waites *et al.* [102] destacaron el papel de *M. pneumoniae* como facilitador del desarrollo y exacerbación del asma, por su capacidad de modificar la respuesta y memoria inmunológica.

Sin embargo, Rudan *et al.* [10] realizaron una revisión sistemática en 2010 sobre la morbilidad y mortalidad de las neumonías en los niños, sugiriendo una disminución de ambas, debido a la mejoría de las condiciones ambientales (sociales y económicas), más que a las mejoras terapéuticas. En cuanto a los factores de riesgo intrínsecos, los más considerados serían malnutrición y bajo peso al nacer, dato que en nuestra serie no alcanzó más que un 10 %.

En cuanto a la etiología de los procesos neumónicos en este estudio, la neumonía más frecuente fue la de sospecha neumocócica (33 %), seguida muy cerca por la atípica (31 %) y la vírica (21 %). Uno de los análisis más relevantes son las diferencias intra-observador entre, el diagnóstico de sospecha inicial y el diagnóstico final, en todos los tipos de neumonías: la neumonía de sospecha neumocócica fue inicialmente la más sospechada, infra-diagnosticando a las neumonías atípicas y víricas al inicio del cuadro. Aproximadamente un 8 % de las neumonías fueron consideradas inicialmente por los investigadores como no clasificables.

De este modo, los resultados muestran como el neumococo podría seguir siendo el agente etiológico más frecuente. Sin embargo, la proporción de neumonías atípicas y víricas encontradas en el estudio es muy relevante en concordancia con las publicaciones más recientes [21, 27], lo que apunta a la posibilidad de que estén infra-diagnosticadas en la población infantil, con una incidencia real desconocida [40, 149].

Heiskanen *et al.* [32] realizaron un estudio prospectivo en los centros de salud sobre la incidencia de la neumonía por neumococo diagnosticadas mediante serología, identificándose en mayor proporción en menores de 4-5 años y manteniéndose estable en el resto de edades y sexo. En cambio, Korppi *et al.* [34] analizaron, mediante serología, la incidencia de neumonía por *M. pneumoniae* en centros de atención primaria, alcanzando un 30 %, fundamentalmente en mayores de 5 años, con un alto porcentaje en forma de coinfección con neumococo y a su vez, con buena evolución.

En Suiza en 2003, Baer *et al.* [46], detectaron un porcentaje del 32 % de *M. pneumoniae* y un 8 % de *Chl. pneumoniae*, similar a nuestros resultados (30 %). El trabajo de Rohde [149] muestra como hasta un 40 % de las neumonías en niños son víricas (frente al 21 % de esta serie) y un 25 % en adultos, aumentado en este último caso la gravedad. De este modo, dichas neumonías víricas estarían inicialmente infra-diagnosticadas al no disponer de diagnóstico etiológico, antes de iniciar antibioterapia.

McIntosh [40], también destacó la complejidad de la determinación de la etiología en niños, el posible infra-diagnóstico de determinados agentes etiológicos como los virus, y la necesidad de mejorar por ello los algoritmos terapéuticos.

En nuestra serie, se estableció el diagnóstico de neumonía atípica en el 30 % de los pacientes y el de neumonía mixta en el 4 %, al asociarse con otro germen, generalmente con virus. De esta forma, hemos podido determinar la incidencia aproximada de los gérmenes atípicos en nuestra población de referencia.

Entre los casos existe un alto porcentaje de infectados menores de 5 años, con una edad promedio por debajo de lo establecido clásicamente. Este alto porcentaje puede ser debido a la escolarización

precoz, que hace que los niños se expongan a los agentes a una edad inferior y, por lo tanto, induce una sensibilización que predispone a que nuevos contactos con el microorganismo determine infecciones más graves, de forma más temprana. Pero también podría ser que en el estudio se utilizó Ig M para el diagnóstico y esta no aumenta en las reinfecciones, sino que se produce una respuesta rápida de Ig G e Ig A, que en estos pacientes no se estudiaron, por lo que no se detectaron algunos casos que podrían haber ocurrido en escolares y adolescentes por reinfecciones.

Varios autores investigaron acerca del efecto inmunomodulador de *M. pneumoniae* sobre el huésped [103, 104, 107], pudiendo causar fenómenos autoinmunes y dar lugar a parte de los síntomas de la infección aguda y de las complicaciones extrapulmonares. Incluso, tras la infección, *M. pneumoniae* podría persistir en el tracto respiratorio, quedándose como reservorio o estado de portador, a pesar del tratamiento antibiótico.

Destacar como el 80 % de las serologías positivas fueron encontradas en pacientes con edad superior a 5 años, sin embargo, en el resto de rangos de edad, esa positividad para *M. pneumoniae* llegó a alcanzar el 30 %, cifra a tener en cuenta a la hora de la sospecha de gérmenes atípicos en el resto de edades [105, 106, 107]. Estos resultados concuerdan con los presentados en otros estudios, donde se detectan incidencias de gérmenes atípicos que oscilan desde 10 % al 30-40 % según la cohorte elegida [46, 248, 257]. Es importante tener en cuenta los criterios de inclusión de cada uno de ellos, la edad de las cohortes, brotes epidémicos e incluso la técnica diagnóstica utilizada en cada caso.

De forma similar Shenoy *et al.* [103] y Chaudhry *et al.* [104], reportaron unas tasas del 24 % y del 27 % de *M. pneumoniae* respectivamente, de niños hospitalizados con neumonía. A señalar el estudio de Søndergaard *et al.* [141], que detectó unas serologías o PCR positivas para *M. pneumoniae* en un 30 % de niños entre 2-6 años, y un 4 % en menores de 2 años. La coinfección con virus se dio en el 27 % de los pacientes, cifra superior a la de nuestra serie (10 %), probablemente por incluir la determinación mediante PCR.

En la misma línea está el estudio francés de Milon *et al.* [105], que reportaron una incidencia en menores de 4 años similar a la del resto de edades, incluidos adultos. Rasmussen *et al.* [106] constataron un aumento en la incidencia de neumonía epidémica por *M. pneumoniae* en Dinamarca hasta un 3 % en el periodo de 4 años. Jacobs *et al.* [107, 108] apoyaron la idea del aumento de brotes epidémicos de neumonía por germen atípico, justificada en la circulación de diferentes subtipos de *M. pneumoniae* circulantes en la población. Además, un estudio realizado en EE. UU por Wood *et al.* [248], reportó un 56 % de niños sanos con colonización por *M. pneumoniae* mediante técnicas PCR a partir de muestras nasofaríngeas, y de técnicas serológicas con determinación de Ig M e Ig G.

Díaz *et al.* [257] realizaron en EEUU un estudio sobre neumonías en pacientes hospitalizados, obteniendo el 85 % de PCR positivas para *M. pneumoniae* en niños y el resto en adultos. Existieron diferencias en cuanto al genotipo molecular que afectaba más a los niños, sin embargo, no se tradujo en diferencias a nivel clínico y de resistencia a macrólidos.

La edad fue una de las principales variables a estudiar, siendo las neumonías de sospecha típica más frecuentes en el rango de 25-60 meses, las neumonías atípicas en mayores de 60 meses y las víricas en ≤ 24 meses. Hasta hace poco, la edad era considerada como el principal factor predictivo del tipo de neumonía en las principales guías de actuación [1, 20, 26, 43].

De esta forma, en nuestra serie, la edad igual o mayor a 5 años se relacionó significativamente con neumonías atípicas al comparar con las no atípicas, pero no frente las neumonías neumocócicas. Del mismo modo, los menores de 2 años presentaron mayor número de neumonías víricas frente al resto de neumonías, especialmente frente las atípicas. En el grupo de neumonía atípica la media de edad fue mayor (74 ± 42 DE meses), en comparación a la media de edad de las neumonías víricas (36 ± 44 DE meses) y de las de sospecha neumocócica (32 ± 21 DE meses), hallazgo similar a otros estudios [1, 28, 256, 257, 258].

El grupo español de Giménez *et al.* [256] determinaron las características clínico-epidemiológicas de niños menores de 6 años con neumonía adquirida en la comunidad desde atención primaria, obteniendo una edad media de la muestra de 32 meses. Garcés *et al.* [257] estudiaron los niños menores de 5 años de los centros de salud de la comunidad valenciana diagnosticados de neumonía, contando con una media de edad de 33 meses. Michelow *et al.* [28], obtuvieron una media de edad de 33 meses tras analizar 154 niños hospitalizados con neumonía. Sin embargo, Jiang *et al.* [258] contaron con una cohorte de 856 niños hospitalizados y una edad media menor a la nuestra (11 meses).

Respecto a los datos clínicos, los síntomas más habituales fueron la fiebre elevada, tos, taquipnea y dificultad respiratoria. La hipoxemia no fue un hallazgo frecuente al diagnóstico.

La fiebre fue el síntoma más referido, en concreto, predominó la fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$, con una duración media de $3,7 \pm 1,9$ DE días, hallazgo acorde a lo descrito en las diferentes guías y a la consideración como criterio preferente para la OMS [6, 7, 43] para la que la fiebre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ y de más de 72 horas de evolución apoya el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad.

Autores como Michelow *et al.* [28], demostraron como la fiebre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ y de más de 72 horas de evolución se relacionaba con neumonías de origen bacteriano típico. Sin embargo, en nuestro trabajo, fue un hallazgo frecuente en todos los grupos de neumonía, pero sobre todo en las víricas por VRS con lo que habría de ser corregido como criterio que presuponga etiología bacteriana [70, 71].

La escala de predicción diagnóstica de neumonía bacteriana de Moreno *et al.* [71], presenta como uno de las variables con mayor puntuación, la fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$, incidiendo una vez más en la importancia del signo de la fiebre. Sin embargo, en el estudio de Miranda *et al.* [70] solo el 40 % presentaron fiebre, con una duración promedio de 18 horas, inferior a nuestros resultados.

Tal y como se muestra en el consenso de la sociedad española de pediatría sobre la etiología y el diagnóstico de neumonía en pediatría [2], la fiebre no es un parámetro que aislado resulte útil para su diagnóstico, sin embargo, la ausencia de fiebre se le ha atribuido un valor predictivo negativo del 97 %. Por ello, destacamos como hasta un 5 % de los pacientes estaban afebriles ($<37^{\circ}\text{C}$) en el momento del diagnóstico de los cuales, el 60 % se correspondían con neumonías atípicas, lo que concuerda con lo ya conocido de la presentación más larvada y síntomas pulmonares menos llamativos. Incluso resultados como el de Spuesens *et al.* [114] en Holanda, muestran como el porcentaje de colonización por *M. pneumoniae* (21 %) detectada por técnicas de PCR en niños asintomáticos, fue similar al de aquellos que presentaban síntomas del tracto respiratorio, pudiendo estar presente en el tracto respiratorio sin causar enfermedad hasta por un periodo de cuatro meses.

La tos intensa fue referida fundamentalmente en los mayores de 5 años, siendo ya considerado en la literatura como un signo poco específico, pero más frecuente en niños mayores y de toda edad con mayor tiempo de evolución [53, 58], especialmente en neumonías víricas. Sin embargo, en las neumonías atípicas en pocas ocasiones fue intensa en este estudio, a diferencia de lo previamente documentado [243]. Es importante recordar, que la tos no es una característica inicial de la neumonía, ya que los alveolos tienen escasos receptores tusígenos de manera que la tos comienza cuando, tras el inicio de la lisis, los detritos irritan los receptores de las vías respiratorias.

El estudio multicéntrico de Liu *et al.* [153] en adultos valoraron diferentes variables predictivas clínicas del tipo de neumonía y objetivaron una mayor proporción de neumonías víricas con tos intensa. Por otro lado, Søndergaard *et al.* [141] publicaron las manifestaciones clínicas más frecuentes de neumonía por *M. pneumoniae*, obteniendo una incidencia del 100 % de tos asociada al signo de taquipnea.

El dolor costal fue más prevalente en las neumonías atípicas, incluso 3 veces más frecuente que en las neumonías de sospecha típicas, posiblemente influenciado por una edad mayor de los niños con neumonías atípicas, capaces de referir verbalmente síntomas tan subjetivos como es el dolor. El dolor costal aislado tiene poco valor como diagnóstico de neumonía, este suele asociarse a pleuritis y/o derrame pleural. Hasta ahora, este signo, se relacionaba en mayor medida con neumonías de origen neu-

nocócico [2, 40], datos no corroborados con los resultados de este estudio. Ya la revisión sistemática de Shah *et al.* [16] presentó el dolor costal como una de las variables más importantes en el diagnóstico de neumonía, pero sin estudiar la etiología.

Únicamente una cuarta parte de nuestros pacientes mostraron signos de dificultad respiratoria, tal y como era esperado, al tratarse de neumonías atendidas en el primer nivel de atención sanitaria en un momento supuestamente más precoz. Shan *et al.* [16] concluyeron que los signos de distrés e hipoxemia presentaban los mejores cocientes de probabilidad positiva para el diagnóstico de neumonía. En nuestra investigación las neumonías víricas fueron las que se asociaron con signos de dificultad respiratoria más intensos, especialmente al compararlas con las neumonías atípicas.

La mitad de los pacientes, presentaron taquipnea al diagnóstico, signo considerado como el más específico hasta el momento para diagnóstico de neumonía, en países en vías de desarrollo, por las diferentes guías nacionales e internacionales [6, 7, 52]. En este sentido, fueron las neumonías atípicas las que asociaron mayor proporción de pacientes con taquipnea al compararlas especialmente frente a las de sospecha neumocócica.

Este dato se ha analizado en pocos estudios, siendo un hallazgo interesante al tratarse de neumonías con clínica más larvada cuyo diagnóstico podría demorarse en el tiempo. Søndergaard *et al.* [141] encontraron únicamente pacientes con taquipnea en el caso que la neumonía por *M. pneumoniae* se asociara a infección con un virus.

Sí que se había comprobado que la taquipnea muestra peor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de neumonía en los primeros días del diagnóstico y en edades mayores a 3 años, rango de edad más frecuente en ese tipo de neumonía [55]. Clark *et al.* [51] realizaron un estudio que confirmó la importancia de la FR como un signo valorable en la neumonía, y a su vez, encontraron una correlación significativa con las cifras de saturación de oxígeno. Este resultado no ha sido comprobado en nuestro trabajo ya que se encontraron unas cifras normales de saturación de oxígeno en la mayoría de los casos, no correlacionándose, en este caso, con la proporción de pacientes con taquipnea.

Existen otras investigaciones donde la taquipnea se correspondería con el nivel de hipoxemia al diagnóstico, fundamentalmente en los niños más pequeños, e incluso estimándose como signos de gravedad [2, 243]. Para Shah *et al.* [16, 64] la ausencia de taquipnea se asoció con una menor probabilidad de neumonía en los niños. En este sentido, este dato sería más relevante en países en vías de desarrollo, donde los cuadros de neumonía tienden a ser de mayor gravedad y evolución.

Redd *et al.* [66] confirmaron que la taquipnea en niños que asociaban tos, era el mejor marcador para identificar la neumonía, determinándose la cifra de más de 50 rpm, aquella que asociaba neumonías más graves, aumentando la sensibilidad si se utilizaba la frecuencia respiratoria ajustada a la edad.

Cherian *et al.* [67] demostraron la alta sensibilidad y especificidad tanto de la taquipnea, como de los signos de dificultad respiratoria en el diagnóstico inicial de neumonía en menores de 36 meses.

De otra forma, tal y como se ha comentado, la saturación de oxígeno es un dato importante de gravedad en todo niño con una infección respiratoria aguda [16, 54, 62, 68]. La cianosis indica hipoxia grave, pero con frecuencia no está presente en los niños con hipoxia. En lactantes menores de un año, una frecuencia respiratoria de 70 rpm tendría una sensibilidad del 63 % y una especificidad del 89 % para la hipoxemia [2]. Smyth *et al.* [68] apoyaron la hipótesis de la validez de la taquipnea para predecir la hipoxemia en lactantes, sin embargo, en los niños mayores serían necesarias más exploraciones complementarias.

En este estudio, se encontró una mayor proporción de pacientes con cifras de saturación por debajo de 92 % en neumonías víricas en comparación con las neumonías no víricas, y en concreto frente a las neumonías de sospecha típica, pudiendo estar presente la asociación de la fuerte afectación bronquial de algunos virus como el VRS y de la menor edad de los pacientes.

Debe destacarse que un escaso porcentaje de niños mostraron un estado general afectado, de los

cuales, en casi la mitad de los pacientes los hallazgos se correspondieron con neumonías de sospecha neumocócicas, pero cerca de una cuarta parte eran neumonías atípicas; en comparación, con las características descritas de las neumonías por gérmenes atípicos, en las que el estado general se consideraba escasamente afectado. Como consecuencia, la afectación del estado general fue un dato poco relevante en nuestra serie, para el diagnóstico de presunción del tipo de neumonía.

El patrón radiológico fue fundamentalmente alveolar, en la mitad de los pacientes, acompañado de atelectasias en un 16 %. En concreto, dentro del patrón alveolar fue similar la proporción de neumonías atípicas y neumonías de sospecha neumocócica, en contra de los patrones clásicamente descritos [1, 2] y en la misma dirección de últimos trabajos publicados, en los que ningún patrón se muestra como exclusivo de una etiología concreta [43].

Además, autores como Nelson *et al.* [5] y Neuman *et al.* [9] valoraron el impacto de la radiografía de tórax sobre el diagnóstico de neumonía en los servicios de urgencia hospitalarias, sin mostrar utilidad para decidir el tratamiento antibiótico empírico, ni existió un aumento de la ratio de neumonías diagnosticadas.

Determinados autores como Úbeda *et al.* [1], ya consideraron la condensación lobar no patognomónica de la etiología bacteriana típica. Finnegan *et al.* [197] detectaron en adultos, como la condensación lobar, generalmente unilobar fue lo más frecuente en neumonías por *M. pneumoniae*. Del mismo modo, en el trabajo de Søndergaard *et al.* [141] se muestra como la mitad de los pacientes con neumonía atípica presentaron un patrón lobar, aumentando incluso de proporción si había coinfección con virus. Por otro lado, estudios recientes como el de Shiley *et al.* [156] que han utilizado TC torácico, destacan como los infiltrados alveolares localizados, no solo no excluye la etiología vírica, sino que podría ser una forma de predecir el inicio de las neumonías víricas.

En cambio, el patrón intersticial si fue más frecuente en neumonías atípicas y el mixto en víricas. En concreto, las neumonías por VRS presentaron un predominio del patrón mixto y alveolar y las neumonías por influenza A, un patrón alveolar. Esta variabilidad del patrón radiológico está a su vez determinada por la edad del paciente, siendo el patrón alveolar predominante en mayores de 5 años, el intersticial en mayores de 2 años y el mixto en menores de 2 años. Søndergaard *et al.* [141], encontraron como el 80 % de sus pacientes mayores de 2 años, presentaban una infiltración lobar en la radiografía de tórax, mientras que, en los niños más pequeños, los hallazgos eran más sutiles.

Otro dato a destacar, fue como el porcentaje de neumonías por *M. pneumoniae* que asociaron derrame pleural fue muy similar a las neumonías de sospecha neumocócica, hallazgo similar a recientes trabajos. La serie de Søndergaard *et al.* [141] que contó con 885 pacientes menores de 16 años, encontraron un 18 % de derrame pleural, pero únicamente en asociación con virus. Hay que precisar que generalmente hacen referencia a pequeños derrames pleurales, que acostumbran a tener poca expresión clínica. Con todo, aunque generalmente presenta una evolución benigna y autolimitada, ocasionalmente se han descrito complicaciones, como derrame pleural (20 % de los casos), neumatoceles, abscesos o necrosis, bronquiolitis obliterante, bronquiectasias, neumotórax, fibrosis intersticial crónica y síndrome de distrés respiratorio [45].

En cambio, el derrame pleural no concuerda con el dato considerado como el más específico de la radiografía de tórax para el diagnóstico de neumonía bacteriana neumocócica [70, 71, 120]. Reittner *et al.* [120] valoraron la TC en neumonías por *M. pneumoniae*, observando un escaso porcentaje de derrame pleural, sin poder descartar su coinfección con neumococo. Una vez más, la escala predictora de Moreno *et al.* [71], ofreció una puntuación mayor a la condensación lobar para la etiología bacteriana.

En cuanto al estudio de los datos de laboratorio, los rangos de valores más frecuentes de leucocitos, neutrófilos y PCR fueron los considerados como normales. En concreto, la leucocitosis $>15.000/\text{mm}^3$ se dio en un mayor porcentaje, en neumonías víricas que en el resto, mientras que la neutrofilia $>10.000/\text{mm}^3$ fue un hallazgo poco frecuente en cualquier tipo de neumonía, y las cifras de PCR >6

mg/dL únicamente se dieron en neumonías de sospecha neumocócica y en víricas.

En este sentido se muestra como los parámetros de laboratorio no son específicos de la etiología bacteriana, ofreciendo únicamente información adicional al diagnóstico, tal y como demuestran Summah *et al.* [212] y Pertola *et al.* [213]. El valor del número de neutrófilos como marcador de infección bacteriana tiene una especificidad discreta y solo valores muy elevados permitirían una cierta capacidad predictiva [214].

La PCR continúa en controversia como marcador de infección bacteriana y, de hecho, en nuestro estudio destaca que las neumonías víricas presentaron valores más elevados de forma significativa en el análisis multivariante, en comparación con las de sospecha neumocócica y frente a las atípicas.

Aunque la PCR esté elevada en un gran número de procesos infecciosos, su utilidad para el diagnóstico etiológico de la neumonía es todavía limitada [212]. En la serie de Toikka *et al.* [223] la PCR ≥ 150 mg/l, tenía una especificidad del 80 % para la etiología bacteriana pero una sensibilidad baja (31 %).

En el metaanálisis de Flood *et al.* [215] en el que se analizaron 8 estudios realizados en 1.230 niños se observó que un valor de PCR superior a 40-60 mg/l se asociaba a etiología bacteriana, pero estas cifras tenían un valor predictivo positivo de sólo un 64 %. Cevey *et al.* [217] observaron en niños hospitalizados por neumonía, como la PCR estaba más elevada en las bacterianas. A partir de 60 mg/l, la sensibilidad era del 88 %, con una especificidad del 44 %.

En cambio, no todos los autores están de acuerdo con estas afirmaciones, como Heiskanen *et al.* [218] que no encontraron diferencias entre los valores de la PCR entre las neumonías neumocócicas (26,8 mg/l), neumonías atípicas (31,8 mg/l), víricas (26,1 mg/l) y las de etiología desconocida (24,9 mg/l).

En otra revisión sistemática en 2005, Van der Meer *et al.* [219] hallaron que la PCR no tiene suficiente especificidad y sensibilidad, como para orientar la etiología de la infección respiratoria. Por el contrario, existe algún estudio que evaluó la utilización de la PCR para diferenciar neumonías bacterianas de neumonías producidas por VRS en niños menores de 5 años, demostrando una capacidad discriminativa adecuada [4].

Fundamentalmente, en nuestro trabajo, los valores más elevados de PCR se encontraron en neumonías por VRS y virus de la influenza A. Sin embargo, en estos casos es difícil relacionar dichos niveles de PCR con la afectación exclusivamente vírica ya que en determinados pacientes podría haber coexistido una infección por neumococo que, dada la limitación de nuestro estudio, no se pudo determinar. Determinados estudios, presentan una restricción similar, utilizando el hemocultivo para el diagnóstico de neumococo. Dado que la neumonía neumocócica no suele cursar con bacteriemia, la tasa de hemocultivos positivos es menor del 10 %, por lo que su rendimiento es muy reducido en niños [229, 230].

La mayoría de pacientes en nuestra serie recibieron como tratamiento amoxicilina por vía oral, utilizándose correctamente en monoterapia en el 80 % de las neumonías de sospecha típicas, pero también se prescribió en la mitad de las neumonías atípicas y de las víricas, siendo favorable la evolución. Solamente una cuarta parte de las neumonías atípicas fueron correctamente tratadas con macrólidos considerando el diagnóstico de presunción, sin evidenciar diferencias en la evolución respecto a las tratadas con betalactámicos.

Existen varias revisiones sistemáticas como las de Mullholland *et al.* [249], Biondi *et al.* [250] y Gardiner *et al.* [251] que muestran resultados similares, donde el beneficio de tratamiento con macrólidos en neumonías por *M. pneumoniae* es incierto en niños, necesitando estudios más concluyentes.

Por ello, hay autores que han considerado innecesaria la terapia antibiótica de estas infecciones respiratorias atípicas por tratarse, la mayoría de las veces, de una infección autolimitada, aunque la administración de antibióticos reduciría la duración de los síntomas respiratorios y la transmisión de la infección. Las dudas para valorar la utilidad de la terapia estarían motivadas por no incluirse en los ensayos un brazo de control sin tratamiento y porque en los ensayos comparativos con antibióticos betalactámicos muchas infecciones se resuelven espontáneamente.

La resistencia adquirida al *M. pneumoniae* es excepcional, pero se han descrito cepas con resistencia adquirida de tipo MLSK (macrólidos, lincosamidas, estreptograminas y cetólidos) *in vivo* y estas se están extendiendo en Japón. Además, únicamente un 1 % recibió amoxicilina-clavulánico como tratamiento de primera elección, iniciado en urgencias del hospital de referencia. Se destaca el escaso uso de este fármaco como primera elección en atención primaria, aunque se proponga esa opción para el tratamiento de neumonías por gripe en algunos de los diferentes protocolos clínicos actuales [1, 43, 243]. El tratamiento antibiótico intravenoso fue mayor en las neumonías víricas frente a las no víricas, posiblemente, en relación con sus mayores tasas de ingreso.

El uso de amoxicilina como primera opción terapéutica, fue mayor en los pacientes atendidos inicialmente en atención primaria frente a los atendidos en urgencias hospitalarias u otras clínicas privadas, al igual que el uso de azitromicina se dio fundamentalmente en pacientes atendidos en atención primaria, hecho que demuestra la necesidad de mejorar en lo referente a la actuación diagnóstico-terapéutica de los pacientes con NAC, en nuestra área.

Por otra parte, ingresaron un 21 %, cifra muy similar a otras series encontradas [1, 2, 3, 256]. En España, Giménez *et al.* [256] reportaron unas tasas de ingreso del 15 %, al igual que Garcés *et al.* [257], con un 20 % y Rudan *et al.* [10] del 7-13 % en los menores de 5 años.

Las neumonías víricas fueron las que precisaron más ingresos respecto a las de sospecha neumocócica y atípicas, principalmente por su mayor asociación con signos de dificultad respiratoria, constituyendo el primordial motivo de ingreso hospitalario.

La valoración de la evolución en consultas de atención primaria, muestra como a las 48 horas de instaurar el tratamiento antibiótico, en las neumonías de sospecha neumocócica y en las víricas, persistía con más frecuencia la fiebre $>38^{\circ}\text{C}$ y en un elevado porcentaje de las neumonías víricas perduraban los signos de dificultad respiratoria. En cambio, a partir de los 7-10 días, todos se mantenían afebriles, y en apenas unos cuantos pacientes, persistía el distrés respiratorio.

Al mes, la auscultación pulmonar estaba prácticamente normalizada, y proseguía la tos sólo en algún paciente con neumonías por VRS y MPV. Dada la similitud clínica de MPV y VRS, se ha especulado que las infecciones por MPV también podrían asociarse con el desarrollo de asma a largo plazo, siendo necesario más estudios concluyentes [4, 38, 39].

Es importante la falta de concordancia que hemos encontrado entre el diagnóstico inicial de sospecha de cada investigador (clínico-radiológico) y el diagnóstico final serológico, así como una sensibilidad y una especificidad elevada con razón de probabilidad negativa baja. De forma similar ocurrió al analizar la concordancia entre el diagnóstico inicial de sospecha (clínico-radiológico) y el diagnóstico proporcionado por el aspirado nasofaríngeo, con sensibilidad baja y especificidad elevada, con razón de probabilidad negativa baja, indicando como la sospecha clínica-radiológica inicial es de escasa utilidad diagnóstica.

En cuanto a la comparación de las neumonías diagnosticadas en atención primaria frente a las neumonías hospitalarias, no se encontraron estudios que hagan dicha comparación. Sin embargo, se hallaron diferencias significativas en más de una variable. En primer lugar, la media de edad fue menor en los pacientes ingresados (38 ± 35 DE meses) que los atendidos en atención primaria (47 ± 40 DE meses). Además, el antecedente de bronquitis de repetición fue 2,42 veces mayor en las neumonías que precisaron ingreso (aunque no se observó esta mayor prevalencia en el caso de antecedentes de neumonías previas como era esperable).

Hubo también diferencias en cuanto a la sintomatología, ya que fue significativamente más frecuente en pacientes ingresados la tos intensa, la clínica digestiva y los signos de dificultad respiratoria. En cambio, no se observaban diferencias en cuanto a la temperatura máxima, días de duración de la fiebre, taquipnea e hipoxemia, a pesar de estar considerados estos dos últimos como criterios de gravedad en múltiples escalas [10, 11, 71, 88].

Por otro lado, el patrón alveolar fue significativamente más frecuente en las neumonías hospitalarias

frente a las atendidas en atención primaria; en cambio, tal y como era presumible, el derrame pleural fue 3,52 veces mayor en las neumonías de los niños que requirieron ingreso.

En cuanto a los parámetros de laboratorio se encontraron diferencias en lo referente al recuento absoluto de leucocitos, siendo la media mayor en las neumonías hospitalarias (15.230/mm³ vs. 11.632/mm³) y con mayor proporción de pacientes con leucocitosis >15.000/mm³. Del mismo modo ocurrió con el recuento de neutrófilos, cuya media fue mayor en las neumonías hospitalarias (10.336/mm³ vs. 6.021/mm³) y con los valores medios de PCR (9,32 mg/dL vs. 5,22 mg/dL).

Capítulo 7

Limitaciones y fortalezas

Una de las principales limitaciones del estudio, es el tamaño muestral de 92 pacientes, que en ocasiones se vio reducido y afectó al análisis de subgrupos. Esto determina que, tras los análisis estadísticos, un menor número de variables hayan obtenido resultados estadísticamente significativos. A raíz de ello, hay ocasiones que, tras el análisis estadístico de algunas variables cuantitativas con pruebas no paramétricas, no se llegue a alcanzar la significación estadística, que si se lograría si el tamaño de la muestra fuera mayor y hubiera mayor probabilidad de seguir una distribución normal. A pesar que el tamaño muestral obtenido ha sido menor que el calculado inicialmente, consideramos que se aproxima a una representación fiable de la población ya que, en esos dos años naturales, la incidencia de neumonías recogidas en los 9 cupos de pediatría del estudio fue también menor que la esperada.

Por otro lado, se ha considerado una clasificación del tipo de neumonía que podría ser aplicable teniendo en cuenta las limitaciones y la falta de disponibilidad, de las técnicas de diagnóstico etiológico en las consultas de atención primaria. De este modo se diferenciaron: neumonías de sospecha neumocócica, atípicas, víricas, mixtas y no clasificables. Cada una de ellas, muestra una serie de características que fueron evaluadas como predictivas. En este caso, se encontraron una serie de restricciones en los métodos diagnósticos de la neumonía en pediatría.

Además, se contó con la dificultad del diagnóstico de neumonía por neumococo en niños, ya que la presencia del antígeno en nasofaringe o en orina no son válidos y el hemocultivo solo sería positivo en un 10 % de casos en la población pediátrica, por lo que tal y como se hace en la mayoría de los estudios analizados, se toma como diagnóstico de exclusión.

Debido a la limitación de las técnicas de diagnóstico etiológico disponibles en nuestro entorno de atención primaria, se asumió como válida, la positividad en la primera semana de diagnóstico, de Ig M para *M. pneumoniae*, mediante técnicas cualitativas (ELISA). Se sabe que no existe pruebas lo suficientemente sensibles que permitan un diagnóstico rápido y fiable de *M. pneumoniae*. La guía de manejo de la IDSA, recomienda la realización de serología (inmunoensayo en fase inicial y de coalescencia) o PCR de secreciones nasofaríngeas (más rápida y elevada especificidad), sin embargo, el aumento del coste de recursos que suponía en nuestra área de atención primaria, impidió que dichas técnicas se llevaran a cabo.

Se completó el estudio, con una comparación de los casos atendidos en atención primaria, frente a los casos que precisaron ingreso hospitalario en el mismo periodo de tiempo, observándose algunas diferencias en el criterio de selección de las pruebas diagnósticas, fundamentalmente en lo referente a *M. pneumoniae*, pudiendo alcanzar una proporción menor en ese grupo de neumonías atípicas o mixtas. Sin embargo, el tamaño de esta cohorte es lo suficientemente importante para poder considerar válidos los resultados obtenidos.

Finalmente, este trabajo aporta nuevos y otros ya conocidos datos que demuestran rasgos diferenciales de los tipos de neumonía en pediatría y otros considerados hasta la actualidad, como los más fiables para orientar en el diagnóstico etiológico. Desde la atención primaria, con los recursos que habitualmente

se disponen, las conclusiones de nuestra investigación permiten hacer recomendaciones ante los cambios epidemiológicos, clínicos, radiológicos y con respecto al tratamiento aquí desvelados. Quizá el dato más relevante y posiblemente el menos conocido, dada la escasez de estudios publicados al respecto, desde el ámbito de atención primaria, es que las tendencias epidemiológicas están cambiando, que la edad ya no podría considerarse como el dato más fiable predictor del tipo neumonía y que la mayor tasa de neumonías atípicas y víricas en rangos de edad no habituales debe hacernos considerarnos la etiología.

Capítulo 8

Conclusiones

1. La neumonía adquirida en la comunidad no complicada constituyó un cuadro frecuente, afectando fundamentalmente a niños con edades comprendidas entre 25 y 60 meses.
 - a) Las neumonías atípicas se presentaron en niños de mayor edad, mientras que las de sospecha neumocócica y víricas predominaron en menores de 2 años, alcanzando las víricas el 21 % del total.
 - b) Destacó la elevada incidencia de las neumonías atípicas, en nuestro ámbito de atención primaria, alcanzando el 30 %, predominantemente en niños de mayor edad.
 - c) El antecedente de bronquitis de repetición se dio en una cuarta parte de los pacientes y, en menor medida, el de neumonía previa.
2. La sintomatología más constante fue la fiebre elevada, acompañada de tos intensa, sin signos de dificultad respiratoria. La taquipnea sólo se presentó al inicio en la mitad de los pacientes, pero con niveles de saturación de oxígeno normales en la gran mayoría.
 - a) La clínica fue más larvada en neumonías atípicas, presentándose con afectación del estado general, taquipnea y signos leves de dificultad respiratoria.
 - b) Las neumonías víricas se manifestaron con fiebre más elevada, tos intensa asociada a signos de dificultad respiratoria moderada y, de forma significativa, mayor proporción de hipoxemia.
3. El patrón radiológico alveolar fue el más frecuentemente encontrado, sin embargo, no discriminó entre neumonías de sospecha neumocócica y atípicas. Existió una mala concordancia entre el diagnóstico inicial clínico-radiológico y el diagnóstico etiológico final, lo que demuestra el escaso valor predictivo de las variables clínicas-radiológicas consideradas actualmente, para cada tipo de neumonía.
4. No hubo diferencias en los parámetros de laboratorio (leucocitosis y neutrofilia), pero sí en los valores de PCR, que fueron significativamente más elevados en las neumonías víricas frente a la atípicas.
5. El antibiótico más utilizado fue amoxicilina, con reducido uso de la combinación amoxicilina-clavulánico. Se ha constatado una buena adecuación a las propuestas de las guías de práctica clínica, tanto en las neumonías de abordaje en atención primaria como las que precisaron ingreso hospitalario.
6. La evolución fue favorable en la mayoría de los pacientes, tras el tratamiento antibiótico empírico y en todos los tipos de neumonía. La evolución de las neumonías atípicas no difirió según el tipo de antibiótico recibido (betalactámico vs. macrólido). El tratamiento de la neumonía por *M.*

pneumoniae continúa siendo un tema pendiente de establecer. Las neumonías víricas presentaron mayores tasas de ingreso que el resto.

7. Las neumonías de manejo en atención primaria frente a las de abordaje hospitalario, se dieron a mayor edad, mostraron con menor frecuencia antecedentes de bronquitis, intensidad de la tos y signos de dificultad respiratoria; además menor leucocitosis, neutrofilia y valores de PCR.
8. Los resultados obtenidos no fueron diferentes en cuanto a epidemiología, clínica, etiología y abordaje terapéutico de los publicados en las series más recientes de los países de nuestro entorno.

Estas conclusiones, nos permiten afirmar que, a pesar de la dificultad del diagnóstico etiológico de la neumonía adquirida en la comunidad no complicada, es imprescindible tener en cuenta la incidencia mayor de las bacterias atípicas y virus en edades diferentes a los patrones clásicamente descritos. Aunque su evolución sigue siendo favorable, son motivo frecuente de ingreso hospitalario y podría ser de uso inadecuado de antimicrobianos.

Anexo A

Documento de información para el paciente

Neumonía comunitaria no complicada en pediatría de atención primaria. Características epidemiológicas, clínicas y etiológicas diferenciales.

Introducción.

Nos dirigimos a usted para invitarle a participar en un proyecto de investigación que estamos realizando en 9 cupos de pediatría de centros de atención primaria de la provincia de Zaragoza. Su participación es importante para permitirnos avanzar en el conocimiento de esta enfermedad, pero antes de tomar una decisión debe:

- Leer este documento entero.
- Entender la información que contiene el documento.
- Hacer todas las preguntas que considere necesarias.
- Consultar con su médico-persona de confianza.
- Tomar una decisión meditada.
- Firmar el consentimiento informado, si finalmente desea participar.

Si decide participar se le entregará una copia de este documento y del consentimiento firmado. Por favor, consérvelos por si lo necesitara en un futuro.

¿Por qué se le pide participar?

Se le solicita su colaboración porque a su hijo/a se le ha diagnosticado de una neumonía. En total en el estudio está previsto que participen aproximadamente 700 pacientes de estas características.

¿Cuál es el objetivo de este estudio?

Conocer la situación epidemiológica actual de la neumonía en niños de nuestra comunidad, los gémenes implicados, así como los síntomas y signos más frecuentes en función del tipo de neumonía. De este modo mejorar la atención inicial, el tratamiento y seguimiento de los pacientes pediátricos atendidos en nuestros centros de atención primaria.

¿Qué tengo que hacer si decido participar?

Recuerde que su participación es voluntaria y si decide no participar esto no afectará a su asistencia o a su relación con el investigador y su equipo. Si decide participar, su pediatra realizará un diagnóstico inicial del tipo de neumonía en función de los síntomas que presenta su hijo/a y del resultado de la radiografía de tórax. Posteriormente se recogerán una serie de datos personales, la mayoría ya presentes en la historia clínica. En el caso de que falte alguno se le preguntará directamente en la primera visita.

Tras prescribirle el tratamiento recomendado, se le recomendará completar el estudio con un análisis de sangre en las 24-48 horas siguientes y una sencilla prueba para descartar tuberculosis. Se establecerá un control telefónico o en la consulta si precisa a las 48 horas, a los 7-10 días en la consulta. Finalmente, al mes del diagnóstico volveremos a citarle para comprobar la evolución de su hijo/a, informarle de los resultados y si alguna analítica ha sido dudosa repetirla.

En el caso que su hijo/a haya precisado ingreso hospitalario, las pruebas iniciales se realizan de forma rutinaria en el ámbito asistencial hospitalario.

¿Qué riesgos o molestias supone?

Las molestias derivadas de la extracción sanguínea serán las mismas que las extracciones realizadas en la actividad asistencial habitual.

¿Obtendré algún beneficio por mi participación? Al tratarse de un estudio de investigación orientado a generar conocimiento es probable que no obtenga ningún beneficio por su participación si bien usted contribuirá al avance del conocimiento y al beneficio social. Usted no recibirá ninguna compensación económica por su participación.

¿Cómo se van a gestionar mis datos personales?

Toda la información recogida se tratará conforme a lo establecido en la Ley Orgánica 15/99, de Protección de Datos de Carácter Personal. En la base de datos del estudio no se incluirán datos personales de su hijo/a: ni su nombre, ni su nº de historia clínica ni ningún dato que le pueda identificar. Se le identificará por un código que sólo el equipo investigador conocerá.

Sólo el equipo investigador tendrá acceso a los datos de su historia clínica y nadie ajeno a cada centro podrá consultar su historial.

Para ejercer su derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición respecto a sus datos obtenidos durante el estudio debe ponerse en contacto con el investigador principal.

Las conclusiones del estudio se presentarán en una tesis doctoral, en congresos y publicaciones científicas, pero se hará siempre con datos agrupados y con la debida anonimización.

¿Cómo se van a tratar mis muestras biológicas?

Como ya le hemos explicado en el apartado anterior, dentro de este estudio vamos a recoger sangre de su hijo/a como muestra biológica.

Dichas muestras serán analizadas en los laboratorios del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y se estudiarán diferentes parámetros bioquímicos, hematológicos y microbiológicos.

¿Quién financia el estudio?

Este proyecto no tiene más financiación que la propia de la institución del Servicio Aragonés de Salud. No está previsto que el conocimiento derivado del estudio genere beneficios de tipo comercial. Si los hubiera, estos pertenecen al equipo investigador y no a los participantes.

¿Se me informará de los resultados del estudio?

Usted tiene derecho a conocer los resultados del presente estudio, tanto los resultados generales como los derivados de sus datos específicos. También tiene derecho a no ser informado si así lo desea. Por este motivo en el documento de consentimiento informado le preguntaremos qué opción prefiere. En caso de que desee conocerlos, el investigador se los hará llegar. En ocasiones al realizar un proyecto de investigación se encuentran hallazgos inesperados que pueden ser relevantes para la salud de los participantes. En el caso de que esto ocurra nos pondremos en contacto con usted.

¿Puedo cambiar de opinión?

Tal como se ha señalado, la participación de su hijo/a es totalmente voluntaria, puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en su atención sanitaria. Basta con que le manifieste su intención al investigador principal del estudio. Si usted desea retirar a su hijo/a del estudio se eliminarán los datos recogidos y las muestras biológicas no utilizadas en ese momento.

¿Qué pasa si me surge alguna duda durante mi participación?

En caso de duda o para cualquier consulta relacionada con su participación puede ponerse en contacto con el investigador responsable, María Mercedes Cemeli Cano, en el teléfono xxxxxxxxx o por correo electrónico en la dirección xxxxxx.

Muchas gracias por su atención, si finalmente desea participar le rogamos que firme el documento de consentimiento que se adjunta.

Anexo B

Documento de información para el paciente menor de edad de 12 a 14 años

Neumonía comunitaria no complicada en pediatría de atención primaria. Características epidemiológicas, clínicas y etiológicas diferenciales.

Introducción

Has venido al pediatra del centro de salud porque tenías fiebre, tos, mocos u otros síntomas. Después de realizarte la radiografía de tórax, se te diagnostica de una neumonía. La neumonía es una infección del pulmón que puede ser producida por diferentes tipos de gérmenes: virus, bacterias o mezcla de ambos. El tratamiento puede cambiar según el tipo de neumonía que tengas y la posibilidad de complicaciones también. Hacer esa diferencia sobre el tipo de neumonía, para los pediatras es a veces difícil teniendo solamente tus síntomas, exploración y radiografía.

Para poder conocer más sobre este tipo de infección en niños y, sobre todo, poder mejorar la forma de diagnosticarla y tratarla, es necesario realizar una investigación y para ello se precisa la colaboración de personas como tú. Los médicos que te cuidan ya han explicado a alguno de tus padres/tutores en qué consiste la investigación y están de acuerdo en que participes, pero es necesario que tú también estés de acuerdo.

Además de leer este documento, puedes hacer sin miedo todas las preguntas que quieras, tanto a tus padres como a tus médicos. Si decides participar se te entregará una copia de este documento y del consentimiento firmado. Por favor, guárdalos por si lo necesitaras en un futuro.

¿En qué consistirá mi colaboración?

Si decide participar, tu pediatra del centro de salud te realizará a ti y a tus padres unas preguntas generales, como por ejemplo que síntomas has tenido, datos familiares o enfermedades que hayas pasado antes que la mayoría ya están presentes en tu historia clínica. En el caso de que falte algún dato, se os preguntará directamente en la primera visita. Tras recetarte el tratamiento, tu pediatra te recomendará completar el estudio con un análisis de sangre en las 24-48 horas siguientes y una sencilla prueba para descartar tuberculosis. Al cabo de dos días contactará tu pediatra contigo o tus padres por teléfono para ver como evolucionas. Si es necesario porque no has mejorado deberás volver a consulta para reevaluarte. A los 7-10 días volverás a la consulta para explorarte y ver si tu neumonía se ha curado. Finalmente, al mes del diagnóstico volveremos a citarte para comprobar tu evolución, informarte de los resultados y si alguna analítica ha sido dudosa repetirla.

¿Me hará daño?

Como bien sabes, la exploración de tu pediatra y la radiografía de tórax no duele. La analítica de sangre es sencilla y similar a otras que te han podido hacer de forma rutinaria en otras ocasiones, siendo mínimamente doloroso y rápido.

¿Obtendré algún beneficio por mi participación?

Al tratarse de un estudio de investigación para mejorar en el conocimiento es probable que no obtengas ningún beneficio económico, pero si ayudas con tu participación a mejorar la forma de diagnosticar y tratar a niños de tu edad y más pequeños que también tengan neumonía.

¿Cómo se van a gestionar mis datos personales?

En la base de datos del estudio no se incluirán datos personales tuyos: ni nombre, ni nº de historia clínica ni ningún dato que te pueda identificar. Se te identificará por un código que sólo el equipo investigador conocerá.

¿Cómo se van a tratar mis muestras biológicas?

Las muestras de sangre serán analizadas en los laboratorios del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y se estudiarán diferentes parámetros bioquímicos, hematológicos y microbiológicos.

¿Estoy obligado a participar?

No estás obligado a participar, si no quieres. Tu pediatra te va a tratar igual de bien, participes o no en la investigación. Puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones. Pero quizá con tu colaboración y la de otras personas jóvenes como tú, se pueda conseguir aprender más cosas de estas enfermedades que permitan en el futuro prevenirlas y tratarlas mejor.

¿Qué pasa si tengo alguna duda durante mi participación?

En caso de duda o para cualquier consulta relacionada con su participación puede ponerse en contacto con el investigador responsable, M^a Mercedes Cemeli Cano, en el teléfono xxxxxxxx o por correo electrónico en la dirección xxxxxx.

Muchas gracias por tu atención, si finalmente deseas participar, puedes firmar el documento de consentimiento que se adjunta.

Anexo C

Documento de consentimiento informado

Neumonía comunitaria no complicada en pediatría de atención primaria. Características epidemiológicas, clínicas y etiológicas diferenciales.

Yo,(nombre y apellidos) como padre o tutor de(nombre y apellidos del niño/a).

He leído el documento de información que se me ha entregado. He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con mi pediatra de atención primaria:(nombre y apellidos) Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. cuando quiera.
2. sin tener que dar explicaciones.
3. sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y para que se realicen las pruebas pertinentes. Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: sí o no (marque lo que proceda).

Doy mi conformidad para que los datos clínicos de mi hijo/a sean revisados por personal ajeno al centro, para los fines del estudio, y soy consciente de que este documento es revocable.

He recibido una copia firmada de este consentimiento informado.

Firma del participante:

Fecha:

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado.

Firma del Investigador:

Fecha:

De este documento de consentimiento informado se firman dos copias, una para los padres/tutores del niño y otra para el investigado.

Anexo D

Documento de consentimiento informado del paciente menor de edad de 12 a 14 años

TÍTULO DEL ESTUDIO: Neumonía comunitaria no complicada en pediatría de atención primaria. Características epidemiológicas, clínicas y etiológicas diferenciales.

En este estudio no va a constar ningún dato personal que permita identificarte. Solamente quedarán reflejados en este documento datos que tu pediatra tratará de forma confidencial siguiendo la normativa legal vigente en España (Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal). Yo, (nombre y apellidos), en calidad de participante de años.

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con:(nombre del Investigador)
- Comprendo que la participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 1. Cuando quiera.
 2. Sin tener que dar explicaciones.
 3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

He recibido toda la información pertinente adaptada a mi nivel de entendimiento y estoy de acuerdo en participar. Y presto mi conformidad a participar en el estudio.

En, adede 2....

Firma del participante:

Firma del investigador:

D./Dña..... D./Dña.....

Anexo E

Formulario *on-line* de recogida de datos.

E.1. Primera fase

Ficha del paciente para ir recogiendo los datos con el objetivo de hacer el primer volcado cuando se disponga del resultado de la analítica que se propondrá realizar al diagnóstico. Para introducir esta primera parte de la encuesta ir al siguiente enlace:

http://bit.ly/2kkjYVL_NACPAC_INICIAL

Código del paciente para el estudio: ____-____-____ (Recuerda, 2 primeras letras de tus apellidos, seguidas del número de orden -dos dígitos- del niño entre tus neumonías y seguido de las dos últimas cifras del año de nacimiento; por ejemplo: CC-01-14).

Centro de salud: _____

Fecha de nacimiento del paciente: ____/____/2____

Fecha de diagnóstico del episodio de neumonía: ____/____/2____

Lugar de diagnóstico: ____ Centro de salud ____ Urgencias Hospital ____ Otros

Especifique otros: ____

Sexo: ____ Mujer ____ Varón;

Número de Hermanos (incluido el paciente): ____

Número de **orden** en la fratría (el mayor es el primero): ____

¿Cuál fue la **edad gestacional** del paciente?:

____ $\geq$ 37 SEG ____ 32 a 36 + 6 SEG ____ 28 a 31 + 6 SEG ____ <28 SEG

¿Cuál fue el **peso al nacimiento** del paciente?:

____ >2.500 gr ____ 2.499 a 1.499 gr ____ 1.500 a 1.000 gr ____ <1.000 gr

¿Qué **antecedentes pre y perinatales** presenta el paciente?

- Ninguno.
- Prematuridad (<37 SEG).
- Crecimiento intrauterino restringido.
- Pequeño para la edad gestacional (peso <p10 para su EG).
- Ingreso en unidad de cuidados intermedios neonatal.
- Ingreso en UCI neonatal y necesidad de ventilación mecánica (excluimos CPAP, BiPAP).
- Otros (especificar):_____.

¿Qué **antecedentes personales postnatales** presenta el paciente, que puedan influir en la predisposición a padecer neumonía?:

___ Ninguno ___ Cardiopatía ___ Asma ___ Sibilantes recurrentes/Hiperreactividad bronquial ___ Bronquiolitis por VRS ___ Bronquitis no filiadas ___ Neumonías previas ___ Otro (detalla): _____

¿Algún **contacto** con neumonía, como posible fuente de contagio del episodio?

___ Ninguno ___ Hermano/os ___ Padres/tutores ___ Compañero/amigo ___ Cuidador ___ Otros (detallar): _____

¿Toma o ha tomado el paciente **lactancia materna** (LM)? : ___ Si ___ No ___ No sé/No consta

Si es afirmativo, ¿cuánto **tiempo, en meses**, toma o tomó LM **exclusiva**? : ___ meses

¿Cuántos **meses** dura o duró la LM **en total** (exclusiva + mixta)? : ___ meses

¿Está **correctamente vacunado** para su edad frente a *H. Influenzae* b? ___ Si ___ No ___ No sé/No consta

¿Está **correctamente vacunado** para su edad frente a neumococo (dando por buena la pauta 2 + 1 en >13 meses; en <12 meses se da por bueno 2 dosis y en <4 meses 1 dosis)? : ___ Si ___ No ___ No sé/No consta

¿Está **vacunado frente a Gripe** en la última campaña? : ___ Si ___ No ___ No sé/No consta

¿Algún comentario sobre la vacunación del paciente? _____

¿Está el **paciente escolarizado**? (al menos 2 horas al día/3 días a la semana): ___ Si ___ No ___ No sé/No consta

¿Convive el paciente con algún **animal/mascota** en domicilio habitual? ___ Si ___ No ___ No sé/No consta

En caso afirmativo, especificar: _____

¿Está **expuesto el paciente al humo del tabaco**? (activo o pasivo si algún conviviente fuma más de un cigarro al día): ___ Si ___ No ___ No sé/No consta

¿Fuman los **padres** en interior del domicilio? : ___ Si ___ No ___ No sé/No consta

Si fuma el **padre/primer progenitor**, ¿cuántos cigarros al día?: ___ <1/día ___ 1-10/día ___ 11-20/día ___ >20/día ___ No consta

Si fuma la **madre/segundo progenitor**, ¿cuántos cigarros al día?: ___ <1/día ___ 1-10/día ___ 11-20/día ___ >20/día ___ No consta

Si fuma **otro cuidador**, ¿cuántos cigarros al día?: ___ <1/día ___ 1-10/día ___ 11-20/día ___ >20/día ___ No consta

¿Cuáles son los **estudios** propios del **padre/tutor/primer progenitor**? : ___ Sin estudios ___ Primarios ___ Secundarios BUP/Bachiller/FP) ___ Universitarios (Grado/Licenciatura/Doctorado) ___ No sé/No contesta

¿Cuáles son los **estudios** propios de la **madre/segundo progenitor**? : ___ Sin estudios ___ Primarios ___ Secundarios BUP/Bachiller/FP) ___ Universitarios (Grado/Licenciatura/Doctorado) ___ No sé/No contesta

¿Cuál es la **ocupación** actual del **padre/tutor/primer progenitor**? : ___ Trabajando/autónomo ___ Trabajando/asalariado ___ Estudiando (sólo) ___ Estudiando y trabajando ___ Desempleo ___ Incapacidad laboral ___ Dedicación a cuidado de casa e hijos ___ No sé/No contesta

¿Cuál es la **ocupación** actual de la **madre/segundo progenitor**? : ___ Trabajando/autónomo ___ Trabajando/asalariado ___ Estudiando (sólo) ___ Estudiando y trabajando ___ Desempleo ___ Incapacidad laboral ___ Dedicación a cuidado de casa e hijos ___ No sé/No contesta

Peso del paciente en el episodio actual de la neumonía (**Kilogramos, escribe solo el numero con un decimal, separado por coma y no con punto**): ___ Kg

Talla del paciente en el episodio actual de la neumonía (**centímetros, escribe solo el numero con un decimal, separado por coma y no con punto**): ____ cm

¿Ha presentado alguna/as de las siguientes patologías **con más frecuencia de la habitual**?:

- ____ OMA (≥ 4 episodios en 6 meses o ≥ 6 en un año).
- ____ Bronquitis aguda (>4 episodios en un año).
- ____ Faringoamigdalitis aguda estreptocócica (≥ 4 episodios en un año).
- ____ Neumonía (≥ 2 episodios en un año o ≥ 3 en toda su vida).
- ____ Otras infecciones respiratorias del tracto respiratorio superior (≥ 8 episodios al año).
- ____ Ninguna.
- ____ Otras (especifica): _____.

¿Ha presentado el paciente fiebre **en el episodio actual de neumonía**?: (temperatura máxima axilar medida por ti o referida por el paciente) ____ No ____ Sí, entre 37°-37,9°C ____ Sí, 38°-38,9°C ____ Sí, 39°C o más ____ No sé/No se midió

¿Cuántos **días**, en total, ha presentado **fiebre**?: ____ días

¿Ha presentado el paciente **tos en este episodio**?: ____ No ____ Sí, esporádicamente ____ Sí, lo habitual ____ Sí, en exceso ____ No sé/No consta

¿Cuál fue la **frecuencia respiratoria** en la consulta de diagnóstico? (medida un minuto): ____ 30-39 rpm ____ 40-49 ____ 50-59 ____ 60-69 ____ >70 ____ No se ha podido medir

¿Qué **síntomas de dificultad respiratoria** presentó el paciente en la consulta inicial?: ____ Ninguno ____ Tiraje subcostal ____ Tiraje intercostal ____ Tiraje supraclavicular ____ Aleteo nasal ____ Signos de hipoperfusión e hipoxia ____ Signos de deshidratación

¿Qué **saturación de oxígeno** presentó el paciente **al diagnóstico** inicial?: ____ $\leq 90\%$ ____ 91-92 % ____ 93-95 % ____ $>95\%$ ____ No se pudo medir

¿Qué **otros síntomas** presentó el paciente?: ____ Ninguno ____ Rinitis/Mucosidad ____ Cefalea ____ Dolor abdominal/clínica digestiva ____ Odinofagia ____ Rash/exantema ____ Dolor costal ____ Otros (especifica): _____

En cuanto a la **imagen radiológica** ¿a qué **patrón** se asemeja más?: ____ Alveolar ____ Intersticial ____ Mixto ____ No sé /No está bien definido

Señala los principales **hallazgos descritos en la radiografía**:

- Condensación: lobar, lobular, segmentaria o subsegmentaria BIEN DEFINIDA.
- Infiltrado parcheado MENOS DEFINIDO.
- Infiltrado intersticial, peribronquial POCO DEFINIDO.
- Neumonía redonda.
- Atelectasia/Bronquiectasia.
- Hiperinsuflación bronquial.
- No sé /No está bien definido.

¿Cómo es la **distribución radiológica** de la neumonía?: ___ Lobular derecha ___ Lobular izquierda ___ Multilobular derecha definidos ___ Multilobular izquierda definidos ___ Multilobular bilateral definido ___ Múltiples parahiliares poco definidos ___ No sé

¿Cuál es la **localización** de la neumonía?: ___ LSD ___ LMD ___ LID ___ LSI ___ Lígula ___ LII o retrocardiaca ___ No sé

¿Qué **complicaciones radiológicas** ha presentado la neumonía del paciente?:

- Ninguna.
- Mínima disminución de espacio diafragmático (derrame pleural mínimo).
- Derrame pleural evidente.
- Absceso bien definido.
- Absceso radiológicamente mal definido.
- Necrosis.
- No sé / No consta.

Fecha de realización de la **analítica de sangre**: ___/___/2___

¿Cuál fue el recuento **de leucocitos** en número absoluto al diagnóstico? (células/mm³): ___ <5.000 ___ 5.000-9.999 ___ 10.000-15.000 ___ >15.000 ___ No se pudo obtener la muestra

Específica, el **número absoluto** de leucocitos: _____ células/mm³

¿Cuál fue el recuento **de neutrófilos** al diagnóstico en número absoluto? (células/mm³): ___ <1.500 ___ 1.500-8.000 ___ 8.001-10.000 ___ >10.000 ___ No se pudo obtener la muestra

Especifica el **valor absoluto** de neutrófilos: _____ células/mm³

¿Cuál es el valor **relativo de bandas o cayados**?: ___ 5 % o más ___ 4,9-3 % ___ <3 % ___ No se pudo obtener la muestra

¿Cuál ha sido el valor de la proteína C reactiva (**PCR**)? (mg/dL): ___ <3,5 ___ entre 3,5-6 ___ >6 ___ No se pudo obtener la muestra

Especifica el valor de la PCR (mg/dL): _____ mg/dL

¿Cuál fue el **diagnóstico** inicial clínico de **sospecha** que tuviste sobre el tipo de neumonía?:

- Neumonía bacteriana neumocócica.
- Neumonía bacteriana atípica.
- Neumonía vírica.
- Neumonía mixta.
- No me pareció que se correspondiera a una etiología definida.

¿Qué **antibiótico** elegiste como **tratamiento inicial empírico**?(o eligieron en otro estamento):

- Amoxicilina.
- Amoxicilina-clavulánico.
- Macrólido.
- Cefalosporina de 3^a generación.

- Otros.
- Ninguno.

Si elegiste otros, especifica cuál/les: _____

Si **tratamiento único** (sólo un antibiótico), escribe su **duración** en días: ____ días

En caso de más de un antibiótico, detalla la **duración** en días de cada uno:

¿**Precisó ingreso** tu paciente?: ____ Si ____ No ____ No sé

En caso de ingreso, ¿Cuál fue el **criterio de hospitalización**? ____ Mal estado general ____ Signos de dificultad respiratoria ____ Hipoxemia (SatO₂ <92 %) ____ Imposibilidad de control y seguimiento ambulatorio ____ Dificultad en la alimentación ____ Fallo en el tratamiento antibiótico iniciado de forma ambulatoria ____ Neumonía complicada en la Rx de tórax ____ Neumonía en más de un lóbulo ____ Otro (especifica): _____

EVALUACIÓN A LAS 48 HORAS

(se pueden recoger los datos en la evaluación al 7º-10º día):

A las **48 horas tras el diagnóstico** y el inicio del tratamiento ¿cuál fue la **situación clínica del paciente**?:

- Afebril.
- Sigue con fiebre >38°C.
- No muestra signos de dificultad respiratoria.
- Muestra signos de dificultad respiratoria.
- No sé, no ha acudido a control ni se pudo contactar por teléfono.
- Empeoró y está ingresado.
- No tolera la medicación vía oral.
- Otros (especifica): _____.

¿Cuál ha sido la **temperatura máxima** (axilar) del paciente **tras 24 horas de iniciar** antibiótico?: ____ <38°C ____ 38,1-39°C ____ >39°C ____ No sé / No se ha medido

¿Cuál ha sido la **duración** de la fiebre **tras iniciar** antibiótico?: ____ <12 horas ____ 12-23 horas ____ 24-36 horas ____ 37-48 horas ____ Sigue con fiebre hasta el control de las 48 horas ____ No sé/no se midió

¿Consideras como **buena la respuesta** al tratamiento inicial?: ____ Sí ____ No ____ Tal vez

Si la respuesta es No o Tal vez, especifica la causa: _____

¿Ha **cumplido** correctamente el tratamiento?: ____ Si ____ No ____ No sé/No consta

Si ha sido preciso **reevaluación en consulta**, por un motivo diferente al control propuesto por el estudio, especifica el/los motivos: _____

¿Cuál fue el resultado del **aspirado nasofaríngeo** para virus?

- VRS.
- Influenza A.
- Influenza B.
- Parainfluenza 1.

- Parainfluenza 2.
- Parainfluenza 3.
- Adenovirus.
- Metapneumovirus.
- Negativo.
- No se pudo recoger la muestra correctamente.

EVALUACIÓN A LOS 7-10 DÍAS:

A los **7-10 días** del diagnóstico, ¿Cuál es la **situación clínica** del paciente?

- Afebril.
- Asintomático.
- Sigue con fiebre $>38^{\circ}\text{C}$.
- No muestra signos de dificultad respiratoria.
- Muestra signos de dificultad respiratoria.
- No sé, no ha acudido a control ni se pudo contactar por teléfono.
- Empeoró y está ingresado.
- No tolera la medicación vía oral.
- Otros (especificar):_____.

¿Cuál ha sido la **temperatura axilar máxima** del paciente entre las 48 hs tras el diagnóstico y hasta 7 días?: ____ <Afebril ____ $<38^{\circ}\text{C}$ ____ $38,1-39^{\circ}\text{C}$ ____ $>39^{\circ}\text{C}$ ____ No se ha medido

¿Cuál ha sido la **duración** de la fiebre una vez iniciado el tratamiento antibiótico?: ____ <48 horas ____ 2 días ____ 3 días ____ 4 días ____ 5 días ____ 6 días ____ 7 días ____ Sigue con fiebre hasta el control en consulta a los 7-10 días ____ No sé

¿Consideras como **buena** la **respuesta** al tratamiento tras 7-10 días?: ____ Sí ____ No ____ Tal vez

Si respondes No o Tal vez, especifica la causa: _____

¿Ha **cumplido** correctamente el tratamiento?: ____ Si ____ No ____ No sé/No consta

Reevaluación clínica en consulta a los 7-10 días:

- Asintomático.
- Persiste la tos.
- Auscultación pulmonar normalizada.
- Persiste auscultación pulmonar alterada.
- Sin signos de dificultad respiratoria.
- Persiste algún signo de dificultad respiratoria.
- Persiste algún síntoma asociado: cefalea, dolor costal, exantema, odinofagia, . . .

- No ha acudido a consulta.
- Otros (especificar): _____.

¿Cuál es su **frecuencia respiratoria** en la consulta a los 7-10 días?: ____ 30-39 rpm ____ 40-49 ____ 50-59 ____ 60-69 ____ >70 ____ No se ha podido medir

¿Qué **saturación de oxígeno** presenta el paciente a los 7-10 días?: ____ <90 % ____ 91-92 % ____ 93-95 % ____ >95 % ____ No se ha podido medir

¿Cuál ha sido el resultado inicial de la **serología** para *M. pneumoniae*?: ____ IgM positiva ____ IgM negativa ____ IgG positiva ____ IgG negativa ____ No sé/no se pudo realizar ____ Ig M dudoso

Especifica el valor de estos títulos de IgM: ____ e IgG: ____

COMENTARIOS: _____

E.2. Segunda fase

(Evaluación al mes del diagnóstico. Pueden introducirse estos datos en una segunda fase, ya que es una ficha diferente)

http://bit.ly/2jy1XSY_NACPAC_VISITA_FINAL

Código del paciente: ____-____-____ (recuerda, 2 primeras letras de tus apellidos, seguidas del número de orden -dos dígitos- del niño entre tus neumonías y seguido de las dos últimas cifras del año de nacimiento; por ejemplo: CC0114) .

Al mes, ¿Cuál es la **situación clínica** del paciente?:

- Afebril.
- Asintomático.
- Sigue con fiebre >38°C.
- No muestra signos de dificultad respiratoria.
- Muestra signos de dificultad respiratoria.
- No sé, no ha acudido a control ni se pudo contactar por teléfono.
- Empeoró y está ingresado.
- No tolera la medicación vía oral.
- Otros (especificar): _____.

Reevaluación de **signos y síntomas** clínicos en consulta **al mes**:

- Asintomático.
- Persiste tos.
- Auscultación pulmonar normalizada.
- Persiste auscultación pulmonar alterada.
- Sin signos de dificultad respiratoria .
- Persiste algún signo de dificultad respiratoria.

■ Persiste algún síntoma asociado: cefalea, dolor costal, exantema, odinofagia ...

■ No ha acudido a consulta.

■ Otros (especificar): _____.

¿Cuál es la **frecuencia respiratoria** en la consulta **al mes**?: ____ 30-39 rpm ____ 40-49 ____ 50-59 ____ 60-69 ____ >70 ____ No se ha podido medir

¿Qué **saturación de oxígeno** presenta el paciente en la consulta **al mes**?: ____ <90 % ____ 91-92 % ____ 93-95 % ____ >95 % ____ No se ha podido medir

Si ha necesitado repetir, ¿Cuál ha sido el resultado de la **segunda serología** para *M. pneumoniae* ____ IgM positiva ____ IgM negativa ____ IgG positiva ____ IgG negativa ____ No sé/no se hizo Especifica el valor de estos títulos de IgM: ____ e IgG: ____

¿Cuál fue el resultado de la **prueba de la tuberculina**, valorada a las 72 horas?: ____ Negativo ____ Positivo (induración ≥ 10 mm) ____ Dudoso ____ No se pudo realizar

Si el paciente había precisado **ingreso**, ¿cuántos días en total?: ____ días

Y, por último, ¿cuál es el **diagnóstico final del tipo** de neumonía del paciente? Selecciona todos los que correspondan:

- Neumonía bacteriana neumocócica.
- Neumonía atípica por *M. pneumoniae*.
- Neumonía vírica VRS.
- Neumonía vírica por virus de influenza A.
- Neumonía vírica por virus de influenza B.
- Neumonía mixta.
- Neumonía no clasificable.
- Neumonía vírica por otros virus.

Especifica que otro tipo de virus:

Si quieres hacer algún **comentario final** sobre este paciente puedes hacerlo a continuación:

Anexo F

Publicación derivada del trabajo de la tesis

Cemeli Cano M, Laliena Aznar S, Valiente Lozano J, Martínez Ganuza B, Bustillo Alonso M, García Vera C. *Características clínicas y evolutivas de la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes hospitalarios*. Rev Pediatr Aten Primaria. 2020; 22:23-32



Original

Características clínicas y evolutivas de la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes hospitalarios

Mercedes Cemeli Cano^a, Sara Laliena Aznar^b, José Valiente Lozano^c, Berta Martínez Ganuza^d, Matilde Bustillo Alonso^e, César García Vera^f

Publicado en Internet:
02-marzo-2020

Mercedes Cemeli Cano:
mcemeli@salud.aragon.es

^aPediatra. CS Valdespartera. Zaragoza. España • ^bPediatra. CS Cuarte de Huerva. Zaragoza. España
• ^cEnfermero. CS Valdespartera. Zaragoza. España • ^dPediatra. Servicio de Urgencias Extrahospitalario
San Martín. Pamplona. España • ^eUnidad Enfermedades Infecciosas. Servicio de Pediatría. Hospital
Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España • ^fPediatra. CS José R. Muñoz Fernández. Zaragoza. España.

Resumen

Introducción: la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) sigue siendo una enfermedad frecuente en la edad pediátrica, encontrándose entre las primeras causas de mortalidad. El objetivo del estudio fue conocer la incidencia de las neumonías ingresadas y describir sus características.

Material y métodos: estudio descriptivo y retrospectivo que incluyó a los pacientes ingresados en el Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (España), con el diagnóstico de NAC durante dos años para describir sus características clínicas, radiológicas, analíticas, demográficas y complicaciones.

Resultados: se registraron 248 casos de neumonía, con una media de edad de $37,60 \pm 2,20$ meses, siendo significativamente mayor en neumonías bacterianas típicas ($41,98 \pm 37,46$) y atípicas ($73,43 \pm 41,28$) frente a las víricas ($23,30 \pm 19,07$) ($p < 0,0001$ y $p = 0,0004$ respectivamente). La neumonía más frecuente fue la de probable origen neumocócico (47,6%; intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 41,84 a 54,18) mientras que el agente identificado con más frecuencia el virus respiratorio sincitial (34,65%; IC 95: 26,93 a 43,26). La *odds ratio* de presentar patrón radiológico alveolar en neumonías bacterianas frente a víricas fue de 2,98 (IC 95: 1,50 a 5,91; $p = 0,0013$). El antibiótico más utilizado fue ampicilina intravenosa (62,87%), siendo la duración mayor en las neumonías típicas bacterianas.

Conclusión: la NAC que precisa ingreso hospitalario es más prevalente en niños menores de cuatro años; con una incidencia y complicaciones similares a las descritas en otras series. El diagnóstico etiológico y el consiguiente tratamiento antibiótico continúa siendo un reto difícil de alcanzar.

Palabras clave:

- Hospital
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Pediatría

Clinical features and course of disease of community-acquired pneumonia in inpatients

Abstract

Introduction: community-acquired pneumonia (CAP) remains a common disease in children and is one of the leading causes of death in this age group. The objective of our study was to estimate the incidence of hospital admission due to CAP and describe some of its characteristics.

Material and methods: we conducted a descriptive and retrospective study with inclusion of patients admitted to the Hospital Universitario Infantil Miguel Servet of Zaragoza with a diagnosis of CAP over a 2-year period to describe its clinical, radiological, laboratory, demographic characteristics and associated complications.

Results: we found records for 248 cases of pneumonia; the mean age was 37.6 ± 2.2 months and was significantly higher in cases of typical bacterial pneumonia (41.98 ± 37.46) or atypical pneumonia (73.43 ± 41.28) compared to viral pneumonia (23.30 ± 19.07) ($p < 0.0001$ and $p = 0.0004$, respectively). The most common type of pneumonia was of probable pneumococcal aetiology (47.6%; 95 CI: 41.84 to 54.18), and the most frequently identified causative agent was respiratory syncytial virus (34.65%; IC 95: 26.93 to 43.26). The odds ratio of presenting an alveolar radiographic pattern in bacterial pneumonia was 2.98 (95 CI: 1.50 to 5.91; $p = 0.0013$). The most frequently used antibiotic was intravenous ampicillin (62.87%), with longer duration of treatment in cases of bacterial pneumonia.

Conclusion: CAP requiring hospital admission was most frequent in children aged less than 4 years, with an incidence and associated complications similar to those described in the previous literature. The aetiological diagnosis and subsequent selection of the optimal antibiotic therapy remain challenging.

Key words:

- Community-acquired pneumonia
- Hospital
- Paediatrics

Cómo citar este artículo: Cemeli Cano M, Laliena Aznar S, Valiente Lozano J, Martínez Ganuza B, Bustillo Alonso M, García Vera C. Características clínicas y evolutivas de la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes hospitalarios. Rev Pediatr Aten Primaria. 2020;22:23-32.

Rev Pediatr Aten Primaria. 2020;22:23-32
ISSN: 1139-7632 • www.pap.es

23

Mercedes Cemeli Cano, et al. Características clínicas y evolutivas de la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes hospitalarios

INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) constituye la principal causa individual de mortalidad infantil en todo el mundo. En países desarrollados, se estima que suceden hasta 2,6 millones de casos anuales de NAC en niños menores de cinco años, causando 1,5 millones de hospitalizaciones y, aproximadamente, 3000 muertes por esta causa^{1,2}.

Por ello, su elevada incidencia anual, con 30-40 casos por 1000 niños menores de cinco años y su potencial gravedad, originan gran preocupación y consumo de recursos. La gran mayoría de los estudios están realizados en el ámbito hospitalario, que con frecuencia engloba los casos de mayor gravedad. Uno de los principales retos en el tratamiento de los niños con NAC es conseguir el diagnóstico etiológico, siendo complicado la detección del germen por muestras habituales de laboratorio. La identificación dependerá de la disponibilidad de las técnicas, por lo que en publicaciones la etiología se puede demostrar en función de estas entre un 40-85%²⁻⁴.

Las complicaciones de las neumonías se producen cuando la infección no se limita al parénquima pulmonar, sino que se extiende a áreas vecinas, o cuando el desarrollo de la infección es más complejo de lo habitual por diferentes motivos. Esto modifica el curso clínico de la neumonía inicial constituyendo un reto en su manejo, dado que no existen unos criterios totalmente unificados sobre su tratamiento.

Las principales complicaciones de la NAC son: derrame pleural (DP), empiema pulmonar, neumotórax, fístula broncopulmonar, absceso pulmonar, neumonía necrosante o necrotizante, pionesumotórax, bacteriemia o septicemia. Estas complicaciones suceden solo en el 1% de las neumonías, aunque este porcentaje aumenta a casi un 40% en caso de precisar ingreso hospitalario⁵⁻⁷.

La neumonía es la causa principal de DP en niños y, aproximadamente, el 20-40% de las que ingresan presentan DP y de ellos, entre un 0,6-2% acaban en

empiema. En las últimas décadas se han observado cambios epidemiológicos, con un aumento de la prevalencia de este tipo de complicaciones de las neumonías (la incidencia anual de DP ha pasado de 18 a 42/100 000 niños y la incidencia en niños ingresados de 0,76 a 3,3/100). También se han constatado cambios en la prevalencia de gérmenes y serotipos que se han relacionado con el uso más racional de antibióticos y los cambios en la estrategia vacunal^{7,8}.

Por todo ello, es importante que reconozcamos si la NAC en la edad pediátrica está sufriendo una serie de cambios epidemiológicos, clínicos, etiológicos y de resistencias a antibióticos que obliguen a replantear su abordaje diagnóstico y terapéutico. Por ello, el objetivo de este estudio es conocer las tendencias etiológicas más actuales en nuestro entorno junto a los perfiles clínicos y evolutivos en la población pediátrica hospitalizada por NAC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo descriptivo y analítico a través de los registros clínicos de pacientes ingresados en el Hospital Universitario Infantil Miguel Servet de Zaragoza (España). Se incluyeron aquellos pacientes que ingresaron con el diagnóstico clínico y radiológico de neumonía. El periodo de estudio fue de dos años naturales (2017-2018) y se incluyeron los niños a partir de un mes de edad hasta 14 años.

A pesar de no ser siempre necesaria para el diagnóstico de NAC, la radiografía de tórax se consideró como *gold standard* para establecer el diagnóstico de NAC. Se consideró neumonía la presencia, en un paciente previamente sano, de clínica respiratoria infecciosa compatible (fiebre, tos, dificultad respiratoria, rinitis) sumada a un patrón radiológico alveolar (consolidación lobar o segmentaria con broncograma aéreo o derrame pleural en neumonías con probable etiología bacteriana), o intersticial (infiltrados perihiliares difusos bilaterales, atrapamiento aéreo y atelectasias en el caso de neumonías atípicas o víricas) o mixto o indefinido.

Mercedes Cemeli Cano, et al. Características clínicas y evolutivas de la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes hospitalarios

Los criterios de exclusión de pacientes para este estudio fueron: pacientes menores de un mes y mayores de 14 años; inmunodeficiencias primarias o secundarias; enfermedad neoplásica; fibrosis quística; patología pulmonar (secuestros pulmonares, bronquiectasias, displasia broncopulmonar); encefalopatías con posibilidad de broncoaspiración; pacientes positivos a la prueba de la tuberculina o prueba cutánea de derivado proteico purificado; pacientes hospitalizados más de siete días antes del inicio de los síntomas.

Se recogió como variable principal el tipo de neumonía (bacteriana de probable origen neumocócico, atípica bacteriana, vírica y mixta). Variables secundarias incluidas para el estudio fueron de tipo demográfico (edad, sexo), epidemiológico (antecedente personales incluido antecedente de bronquitis o hiperreactividad bronquial (HRB), estado de vacunación, y lactancia materna), clínicas (temperatura máxima y su duración, tos, frecuencia respiratoria (FR) determinada en función de la edad según criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁹, signos de dificultad respiratoria, saturación de oxígeno y otros síntomas extrapulmonares), radiológicas (patrón, localización y presencia de derrame pleural u otras complicaciones), analíticas (cifra absoluta de leucocitos, neutrófilos, proteína C reactiva [PCR]), serología IgM de *M. pneumoniae*, resultado del aspirado nasofaríngeo (ANF) para virus y de tratamiento (tipo, vía y duración).

Cuando se detectó *S. pneumoniae* se hizo mediantemente cultivo o reacción en cadena de la polimerasa en líquido pleural o hemocultivo. El diagnóstico de neumonía atípica se realizó a través de serología para *M. pneumoniae* mediante el método ELISA (basado en la reacción de los anticuerpos de la muestra con el antígeno unido a la superficie de poliestireno), que permite la cuantificación de IgM con una sensibilidad de 81-89% en niños^{1,10}.

El diagnóstico de neumonía de origen vírico se realizó a través de ANF mediante inmunofluorescencia (IF), que incluye la determinación de los siguientes virus: virus respiratorio sincitial (VRS), influenza A y B, parainfluenza 1,2,3, metapneumovirus y adenovirus.

Para el análisis de los tipos de neumonía se realizó la siguiente agrupación: bacteriana típica (se incluyeron *S. aureus*, *S. pyogenes*, *B. pertussis* y las supuestamente neumocócicas), atípica bacteriana (*M. pneumoniae* y *Chl. pneumoniae*), vírica y mixta.

Toda la información recogida se trató conforme a lo establecido en la Ley Orgánica 15/99, de Protección de Datos de Carácter Personal. En la base de datos del estudio no se incluyeron datos personales de los pacientes, ni ningún dato que permitiera identificarlos. Se le asignó a cada paciente un código que solo el equipo investigador conocía.

Análisis estadístico

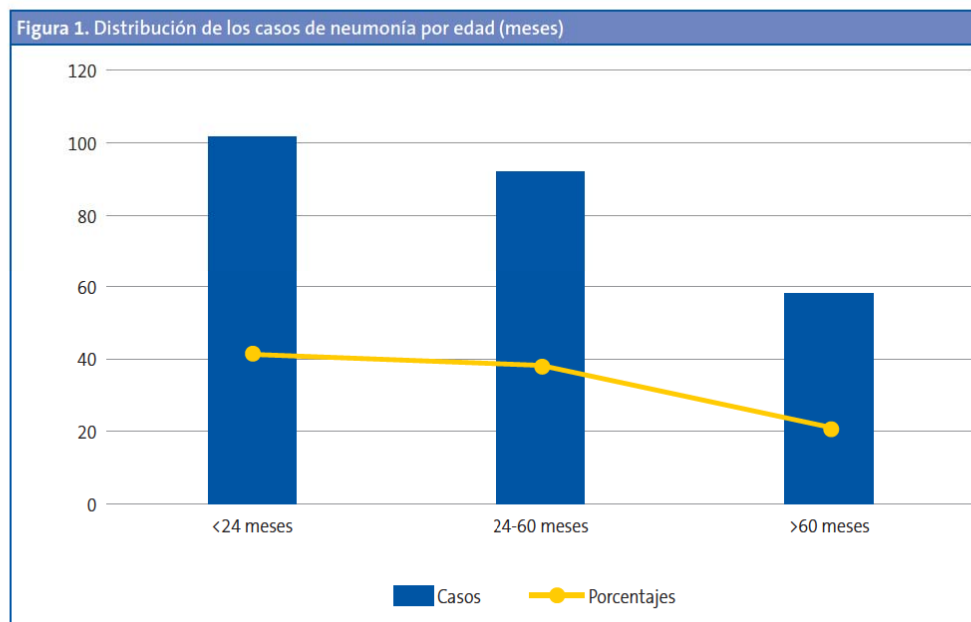
En el análisis descriptivo de los datos se calcularon para las variables cuantitativas las medidas de tendencia central y de dispersión (media, mediana y desviación estándar [DE]); para las cualitativas los datos se expresaron en valores de frecuencia absolutas y en porcentajes con sus respectivos IC 95. Para el estudio analítico, las relaciones entre variables se exploraron mediante el cálculo de la *odds ratio* (OR) y de la diferencia de medias (DM) con sus respectivos IC 95. La significación estadística fue calculada mediante los estadísticos χ^2 y *t* de Student. El valor de *p* considerado como significativo fue $\leq 0,05$.

RESULTADOS

Un total de 248 pacientes pediátricos cumplieron criterios de inclusión, con una media de edad de $37,60 \pm 2,20$ meses. La distribución por sexos fue muy similar (50,92% mujeres, 49,08% hombres). En la Fig. 1 se muestra la distribución por rangos de edad. La mayoría de los episodios ocurrieron en otoño (36,69%) e invierno (26,61%). Las neumonías bacterianas típicas predominaron en otoño y primavera, mientras que víricas y atípicas lo hicieron en invierno y otoño.

El 42,80% (IC 95: 36,74 a 49,08) de los pacientes presentaron antecedentes de asma o HRB y hasta un 4,84% (IC 95: 2,79 a 8,27) había presentado una neumonía previa. El antecedente de HRB se registró

Mercedes Cemeli Cano, et al. Características clínicas y evolutivas de la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes hospitalarios



de forma no estadísticamente significativa en mayor número de casos de neumonías víricas (50,50%; IC 95: 40,50 a 60,66) que en bacterianas típicas (38,42%; IC 95: 30,50 a 46,22). De la misma forma, el 52,23% (IC 95: 31,85 a 72,55) de las neumonías bacterianas atípicas tuvieron el antecedente, en proporción no significativamente mayor que en las neumonías típicas.

La edad media fue significativamente mayor en el global de neumonías bacterianas ($46,86 \pm 39,62$ meses) frente a las víricas ($23,30 \pm 19,07$ meses): DM 23,56 meses (IC 95: 16,10 a 31,02 meses, $p < 0,0001$) (Tabla 1). Del mismo modo, la edad media fue significativamente mayor en los pacientes con neumonía atípica ($73,43 \pm 41,28$ meses) que en los

pacientes con neumonía bacteriana de sospecha típica ($41,98 \pm 37,46$ meses) (DM: 31,45 meses; IC 95: 14,38 a 48,51; $p = 0,0004$), así como entre niños con bacterianas típicas y víricas (DM: 18,68 meses [IC 95: 11,05 a 26,30; $p < 0,0001$]).

Con respecto a las vacunas, casi la totalidad de los niños de la serie (99%) estaban correctamente vacunados frente a *H. influenzae* según el calendario vacunal en vigor en Aragón y un 90% frente a neumococo (vacuna no incluida en calendario hasta el año 2016).

En la Tabla 2 se presentan los síntomas y signos más frecuentes al diagnóstico. El signo más frecuente fue la fiebre, presente en el 85,1% (IC 95: 80,1 a 89,0), con una media de temperaturas máximas de

Tabla 1. Distribución del tipo de neumonía por rangos de edad

Tipo de neumonía/edad	<24 meses	24-60 meses	>60 meses	Total
Bacteriana típica	43 (17,34%)	64 (25,81%)	19 (7,66%)	126 (50,81%)
Atípica bacteriana	1 (0,40%)	9 (3,63%)	10 (4,03%)	20 (8,06%)
Vírica	55 (22,18%)	35 (14,11%)	3 (1,21%)	93 (37,50%)
Mixta	3 (1,21%)	4 (1,61%)	2 (0,81%)	9 (3,63%)
Total	102 (41,16%)	112 (45,14%)	34 (13,71%)	248 (100%)

Mercedes Cemeli Cano, et al. Características clínicas y evolutivas de la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes hospitalarios

Tabla 2. Distribución de la frecuencia de los síntomas y signos más frecuentes asociados al diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad

Síntomas y signos	n	Porcentaje (%)
Fiebre >38 °C	211/229	92,10
Tos	213/244	87,20
Taquipnea*	87/155	56,10
Dificultad respiratoria	133/248	53,60
Saturación de oxígeno <92%	45/241	18,60
Gastrointestinales	29/248	11,70
Dolor torácico	9/248	3,60

*Taquipnea considerada en función de la edad según criterios estandarizados de la OMS⁵.

39,04 ± 0,91 °C y una duración media al diagnóstico de 3,88 ± 2,74 días. La temperatura máxima media fue significativamente mayor en pacientes con neumonía vírica (39,28 ± 0,77 °C) que con neumonía bacteriana típica (38,92 ± 0,96 °C): DM: 0,36 °C; IC 95: 0,12 a 0,59; $p = 0,0031$, o con neumonía bacteriana atípica (38,55 ± 0,94 °C): DM: 0,73 °C; IC 95: 0,34 a 1,12; $p = 0,0004$.

En relación con la duración de la fiebre, únicamente existieron diferencias significativas entre neumonías bacterianas típicas (3,62 ± 2,56 días) (DM: 2,1 días; IC 95: 0,76 a 3,44; $p = 0,0023$), y neumonías bacterianas atípicas (5,72 ± 3,30 días) (DM: 2,04 días; IC 95: 0,68 a 3,40; $p = 0,0037$).

La tos se registró en un 87% (IC 95: 82 a 90%) de los casos. Su ausencia fue mayor en pacientes con neumonía atípica (27%, IC 95: 9 a 46) que con bacteriana típica (13%, IC 95: 7 a 19). La diferencia alcanzó el umbral de significación estadística entre atípicas y víricas (8%; IC 95: 3 a 14) (OR: 4,08; IC 95: 1,25 a 13,34; $p = 0,0141$).

Analizando los 155 pacientes en los que constaba la FR, el 49,03% (IC 95: 41,28 a 56,83) presentó taquipnea. No fue significativamente más prevalente en ningún tipo concreto de neumonía, aunque se detectó en más casos de neumonía vírica (53,23%; IC 95: 40,98 a 65,09) que bacteriana típica (47,22%; IC 95: 36,13 a 58,60) o atípica (46,67%; IC 95: 24,81 a 69,88).

En lo referido a las cifras de saturación de oxígeno al diagnóstico, no hubo diferencias significativas entre neumonías típicas (95,60 ± 3,12), las atípicas (94,52 ± 2,78), ni víricas (95,05 ± 2,90).

Anomalías en la auscultación pulmonar (AP) hubo en el 81,45% de los casos, siendo la hipoventilación (49,60%) y los crepitantes (40,32%) los hallazgos más frecuentes.

Otros síntomas y signos se presentaron en menor proporción, no menos importantes, como son la clínica digestiva (24,60%) (IC 95: 19,65 a 30,32), y el dolor torácico (4,44%) (IC 95: 2,29 a 7,77), más frecuentes en edades tardías.

Los hallazgos radiológicos están presentados en la **Tabla 3**. El patrón alveolar fue el que apareció con mayor frecuencia y el DP apareció en un 19,76%. Si separamos por rango de edad y germen, el patrón alveolar fue más frecuente en menores de cuatro años y en neumonías probablemente neumocócicas. En el 73,47% (IC 95: 64,56 a 82,50) de las neumonías víricas el patrón fue alveolar, igual que en el 91,30% (IC 95: 73,20 a 97,50) de las neumonías por *M. pneumoniae*. La edad media de los pacientes que presentaron patrón alveolar (39,41 ± 35,97 meses) fue significativamente mayor que aquellos que presentaron patrón intersticial (25,71 ± 19,65), DM: 13,70 meses; IC 95: 1,52 a 25,88, $p = 0,0295$).

Tabla 3. Distribución por rangos de edad del patrón radiológico. Se muestran otros hallazgos de interés como son atelectasia y neumonía redonda

Patrón radiológico/edad	<24 meses	24-60 meses	>60 meses	Total (n=248)
Alveolar	78 (37,86%)	98 (47,57%)	30 (14,56%)	206 (83,06%)
Intersticial	8 (57,14%)	5 (35,71%)	1 (7,14%)	14 (5,65%)
Mixto	16 (57,14%)	9 (32,14%)	3 (10,71%)	28 (11,29%)
Atelectasia	6 (28,57%)	11 (52,30%)	4 (19,05%)	21 (8,47%)

Mercedes Cemeli Cano, et al. Características clínicas y evolutivas de la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes hospitalarios

No existe una relación significativa entre el patrón alveolar de las bacterianas atípicas (91,30%; IC 95: 79,80 a 102,80) frente a las típicas (88,80%; IC 95: 83,30 a 94,30). Sin embargo, la probabilidad de presentar patrón alveolar es 2,98 veces mayor en el total de bacterianas (89,20%; IC 95: 84,21 a 94,22) que en las víricas (73,50%, IC 95: 64,77 a 82,23) OR: 2,98; IC 95: 1,50 a 5,91; $p = 0,0013$, y también significativamente mayor en las bacterianas típicas que en las víricas, OR: 2,86 (IC 95: 1,40 a 5,85; $p = 0,0031$).

Presentaron atelectasias 21 pacientes, un 61,90% fueron de probable origen neumocócico, un 23,81% vírico y el resto por *M. pneumoniae*. En una de las tres neumonías redondas, se aisló parainfluenza virus 3.

Los motivos de ingreso fueron múltiples, sin embargo, los más frecuentes fueron las neumonías con hipoxemia (28,23%), derrame pleural (19,76%), la afectación multifocal (11,69%) y el fallo del tratamiento antibiótico oral (7,26%).

Se consiguió identificar el germen causal en 139 pacientes (56,05%) (IC 95: 46,61 a 58,95). El microorganismo más frecuentemente encontrado fue el VRS (17,74%) (Tabla 4). *S. pneumoniae* se detectó en siete casos, mientras el ANF para virus fue positivo en 90 pacientes.

Tabla 4. Principales agentes etiológicos identificados		
Agentes identificados	n	Porcentaje
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7	2,82%
<i>Streptococcus aureus</i>	1	0,40%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	0,81%
<i>Bordetella pertussis</i>	1	0,40%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	24	9,68%
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	5	2,02%
Virus respiratorio sincitial	44	17,74%
Influenza A virus	21	8,47%
Influenza B virus	7	2,82%
Metapneumovirus	7	2,82%
Parainfluenza virus 1, 2 y 3	5	2,02%
Adenovirus	5	2,02%
Enterovirus	1	0,40%
Mixtas	9	3,63%
Total	139	56,05%

Es importante destacar el gran número de neumonías víricas diagnosticadas en menores de cuatro años (35,08%). También en este rango de edad se diagnosticó un número no desdeñable de neumonías atribuidas a *M. pneumoniae* (2,42%), siendo casi similar al grupo de mayores de cuatro años (4,03%), a diferencia de los patrones clásicamente descritos sobre la etiología. El germen que con más frecuencia se sospechó asociado a neumonía multifocal fue el neumococo (41,75%), seguido muy de cerca por los virus, con un 39,81%. A DP se asoció fundamentalmente neumococo y en menor proporción los virus. La afectación unifocal (9,03%) fue más frecuente en neumonías por *M. pneumoniae* que la multifocal (6,80%).

La leucocitosis y neutrofilia fueron significativamente mayores en bacterianas típicas que en víricas (Tabla 5), mientras que la PCR fue significativamente más alta en las típicas que en el resto. A su vez, valores superiores a 10 mg/dl, se observaron en un 31,05% (IC 95: 25,62 a 37,06), de los cuales, el 62,34% fueron neumonías de posible origen neumocócico con mayores complicaciones.

La mayoría de los pacientes hospitalizados recibieron inicialmente tratamiento antibiótico intravenoso (95,56%) (IC 95: 92,23 a 97,51). El 62,87% recibieron monoterapia con ampicilina, de los cuales un 6,04% no respondieron, teniendo que asociar o cambiar a otro antibiótico como amoxicilina-clavulánico o cefotaxima. Amoxicilina-clavulánico intravenoso se utilizó como primera opción en un 13,50% y cefotaxima en un 6,75%. Un 10,97% precisó asociar dos antibióticos simultáneamente. La duración media del tratamiento intravenoso fue de $4,6 \pm 3,6$ días. Las neumonías bacterianas típicas ($6,30 \pm 5,08$ días) se relacionaron de forma significativa con más días de ingreso que las atípicas ($4,78 \pm 2,86$ días): DM: 1,52 días; IC 95: 0,58 a 2,46 días; $p = 0,0017$, y que las víricas ($4,97 \pm 2,73$ días): DM: 1,33 días; IC 95: 0,28 a 2,38 días; $p = 0,0132$.

Algunos de los ingresados recibieron tratamiento con antibiótico oral, siendo lo más frecuente azitromicina y amoxicilina. Destacamos que hasta un 5,91% (IC 95: 3,55 a 9,67) de los pacientes precisaron tratamiento broncodilatador y corticoideo al

Mercedes Cemeli Cano, et al. Características clínicas y evolutivas de la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes hospitalarios

Tabla 5. Resultados y diferencias en los valores de leucocitos, neutrófilos y PCR en los diferentes tipos de neumonía				
	Bacterianas de sospecha típica	Bacterianas atípicas	Víricas	Comparación con significación estadística (DM; IC 95)
N.º leucocitos × 1000 (M ± DE)	17,07 ± 8,69	14,83 ± 7,22	12,96 ± 7,37	Típica frente a vírica: 4,11; 1,87-6,34 ($p = 0,0004$)
N.º neutrófilos × 1000 (M ± DE)	11,85 ± 11,04	11,04 ± 7,03	8,18 ± 6,10	Típica frente a vírica: 3,67; 1,69-5,64 ($p = 0,0003$)
PCR (mg/dl) (M ± DE)	12,93 ± 15,88	6,89 ± 10,30	6,16 ± 7,43	Típica frente a atípica: 6,04; 0,84-11,24 ($p = 0,0239$) Típica frente a vírica: 6,77; 3,56-9,98 ($p = 0,0001$)

DE: desviación estándar; DM: diferencia de medias; IC 95: intervalo de confianza del 95%; M: media; PCR: proteína C reactiva.

asociar bronquitis. El tiempo de hospitalización medio fue de $5,63 \pm 4,12$ días, con un máximo de hasta 27 días y más prolongado en aquellos pacientes con mayor hipoxemia y que requirieron drenaje quirúrgico del DP.

Al alta la mayoría de ellos continuó tratamiento antibiótico oral, siendo amoxicilina el más frecuente (56,54%), amoxicilina-clavulánico en el 37,97% y azitromicina en el 20,25%; solos o en asociación y una duración media de $5,6 \pm 3,2$ días.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio recoge un total de 248 pacientes, coincidiendo con la mayoría de las publicaciones en que la NAC que precisa ingreso es más prevalente en menores de cinco años^{5,8}, así como el aislamiento de virus en gran número de casos. En los meses de otoño, la mayoría de los casos fueron a expensas fundamentalmente de virus; sin embargo, las neumonías atípicas se diagnosticaron en los meses de invierno y otoño solo o en coinfección. Cabe destacar el porcentaje de pacientes con el antecedente de asma e HRB que precisaron hospitalización por neumonía vírica, del mismo modo que un gran número de pacientes presentaron bronconeumonía al diagnóstico, lo que obligó a asociar tratamiento broncodilatador a la antibioterapia. Estos datos corroboran la especial predisposición que presentan estos pacientes en padecer cuadros respiratorios de mayor gravedad y la mayoría relacionados con la edad menor de dos años.

En nuestro estudio se ha considerado la radiografía de tórax como *gold standard* para el diagnóstico de NAC, siendo necesario reseñar la dificultad que supone en algunos casos su interpretación en niños que asocian un proceso bronquial. No obstante, sigue siendo en la actualidad el único patrón de referencia para el diagnóstico de NAC admitido como tal.

Un dato importante, es cómo la edad se relacionó con el tipo de neumonía. De este modo, los pacientes de mayor edad se relacionaron más con neumonías bacteriana típicas que con víricas, y a su vez más con neumonías atípicas que típicas, apoyando la edad como mejor factor predictivo del tipo de neumonía.

En cuanto a los síntomas que presentaron los pacientes, los más frecuentes fueron la fiebre y la tos, siendo la duración de 72 horas de fiebre la que con más frecuencia se constató al diagnóstico. La temperatura máxima se dio con más frecuencia en neumonías víricas que en las bacterianas (típicas y atípicas). La duración media de la fiebre fue mayor en neumonías atípicas frente al resto de neumonías, lo que coincide con la mayoría de los estudios⁶⁻⁸.

Por otro lado, la ausencia de tos fue mayor en el grupo de neumonías atípicas, sin llegar a ser estadísticamente significativa, probablemente por el bajo número de casos de en los que se constató serología positiva a *M. pneumoniae*.

La AP fue normal hasta en un 18,55%, posiblemente esos pacientes llevaban menos tiempo de evolución del proceso infeccioso, siendo un dato concordante

Mercedes Cemeli Cano, et al. Características clínicas y evolutivas de la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes hospitalarios

con lo publicado en la mayoría de las series⁶⁻⁹. Por otro lado, la taquipnea se ha considerado el signo más sensible y específico de neumonía en niños confirmada radiológicamente. Tal es así que, para algunos autores, la ausencia de taquipnea descarta la neumonía con alta probabilidad en menores de cinco años con fiebre y sobre todo en los menores de dos años^{1,6,9}. En nuestros pacientes, entre aquellos que presentaban criterios de taquipnea (49%), en el 33%, la saturación de oxígeno fue menor o igual a 92% al diagnóstico. No hubo relación estadísticamente significativa con el tipo de neumonía, pero apareció con mayor frecuencia en las víricas y, aunque es un dato que se valora en cada paciente, el hecho de que no se registrase en unos 100 pacientes, limita las conclusiones sobre este dato.

Uno de los puntos de especial relevancia es el patrón radiológico encontrado en función del tipo de neumonía. El patrón intersticial apenas se observó en neumonías atípicas, siendo más frecuente en las neumonías víricas. El patrón alveolar fue el más encontrado y se relacionó con pacientes de mayor edad y con neumonías bacterianas frente al resto, fundamentalmente en las típicas. En cambio, el patrón alveolar no diferenció las neumonías típicas de las atípicas. Los virus presentaron un patrón intersticial y mixto en la mayoría de los pacientes.

Los parámetros analíticos mostraron cómo la PCR fue significativamente mayor en neumonías bacterianas típicas frente a atípicas y víricas, tal y como muestran estudios similares. Las cifras medias de leucocitos y neutrófilos mostraron diferencias relevantes para apoyar el diagnóstico diferencial entre las neumonías típicas bacterianas y las víricas, pero no con las atípicas, dato que apoya la mayor dificultad actual en la diferenciación de la infección por *M. pneumoniae*.

Cerca de un 96% de los pacientes recibió tratamiento antibiótico intravenoso, siguiendo las recomendaciones habituales de tratamiento de las NAC que requieren ingreso en pediatría^{1,2,6,7,12,13}. El antibiótico inicial más utilizado fue ampicilina, seguido de amoxicilina-clavulánico y cefotaxima, acorde a los últimos protocolos publicados^{10,12,13}.

En un 6% de los casos se utilizó una cefalosporina (cefotaxima). Se ha advertido un uso elevado e injustificado de cefalosporinas de tercera generación en niños ingresados con NAC. Así, en un estudio multicéntrico español, se observó que hasta el 34% recibió esta antibioterapia empírica inicialmente¹³. Por otro lado, amoxicilina-clavulánico estaría indicado en pacientes mal vacunados frente a *H. influenzae* o en neumonías por gripe o, menos frecuente en niños, en neumonías por sospecha de aspiración, por lo que ha sido utilizado en nuestra serie con mayor frecuencia que la recomendada⁷ (13,50%). Se observó un mayor tiempo de estancia hospitalaria en pacientes con neumonía bacteriana típica frente al resto, en relación con las mayores complicaciones y edad de los pacientes.

Por otro lado, existen controversias sobre la necesidad de iniciar tratamiento antibiótico en niños pequeños que presentan clínica y exploración compatible con NAC junto a una radiología con patrón no alveolar, analítica inicialmente no sugerente de bacteriana y aislamiento de virus en el ANF. En este caso podría ser válida una actitud expectante sin iniciar tratamiento antibiótico^{1,6,12}, aunque ninguno de los pacientes de nuestra serie siguió esta pauta.

Como ya sabemos, las NAC en los niños pueden estar producidas por un gran número de agentes etiológicos y determinar esos agentes es complicado con las técnicas habituales. En nuestro estudio se intentó determinar el agente etiológico en el caso de virus, bacterias atípicas y en ocasiones neumococo (siendo especialmente complicado en este caso). El más frecuentemente filiado fue VRS, dada la gran prevalencia de este germen en niños más pequeños y la posibilidad de asociar bronquiolitis con neumonías de mayor gravedad. Hubo cinco pacientes en los que detectaron gérmenes menos habituales de NAC, como son *H. influenzae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* y *Bordetella pertussis*.

Estos resultados se encontrarían en la misma línea de diferentes estudios donde las neumonías víricas pueden llegar al 40%¹² y entre 20-30% infección mixta bacteriana y viral.

En nuestro estudio, las neumonías mixtas fueron generalmente por coinfección de dos virus y su

Mercedes Cemeli Cano, et al. Características clínicas y evolutivas de la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes hospitalarios

asociación con *M. pneumoniae* en tres casos y uno con neumococo. Hasta un 9,68% de los pacientes presentó infección por *M. pneumoniae* y un 2,02% por *Chl. pneumoniae*, cifra que está en aumento en la última década, sobre todo en menores de dos años, donde puede alcanzar el 20% en algunas series¹⁰. Nuestra cifra no es muy elevada en comparación con otras publicaciones, quizá por tratarse de neumonías con menor tendencia a complicarse e incluso por la dificultad de determinar analíticamente este germen por serología. La serología IgM puede ser negativa en un 50% casos (fundamentalmente en los primeros 10-14 días), teniendo un pico a las tres semanas y pudiendo persistir positiva durante 2-3 meses. En todos los rangos de edad, el neumococo es el germen posible más frecuente, principalmente en el rango de menores de dos años en nuestra serie.

Una de las principales limitaciones que tiene este estudio es la dificultad de determinar la etiología neumocócica en niños, ya que las muestras obtenidas a partir de ANF pueden resultar positivas simplemente por colonización y no por enfermedad, y por los falsos positivos en la prueba de antígeno en orina que en la infancia se dan en portadores sanos en nasofaringe y en niños con vacunación reciente. Cabe recordar que la neumonía neumocócica es en pocos casos responsable de bacteriemia, por lo que el hemocultivo es una herramienta poco útil para perfilar la etiología. Por eso, en este estudio se ha asumido un diagnóstico de probable etiología neumocócica en los de clínica y radiografía compatible negativos a *M. pneumoniae* y otras bacterias y virus.

En nuestro estudio, la NAC por VRS se produjo en un 17,74% de los casos, siendo el intervalo de edad predominante el de menores de dos años. Sin embargo, dada la limitación de las pruebas diagnósti-

cas disponibles en nuestro medio para niños, fundamentalmente para determinar neumococo, los resultados deben ser interpretados con cautela.

A pesar de incluirse en el estudio un alto número de casos, tiene otras limitaciones, como es la dificultad de conseguir los datos completos, al ser obtenidos de forma retrospectiva a partir de historias clínicas. Una de las más importantes sería la de establecer el diagnóstico etiológico a nivel hospitalario que refleja la realidad diaria, donde se establece el tratamiento inicial empíricamente en función de las recomendaciones y guías más actuales en nuestro entorno, basándose fundamentalmente en la edad del paciente la clínica y la imagen radiológica.

En conclusión, el diagnóstico inicial del tipo de neumonía sigue siendo un reto diagnóstico en Pediatría, tanto en Atención Primaria como en Hospitalaria. No existe un parámetro clínico ni radiológico que nos guíe con precisión hacia el agente etiológico, demostrándose cada vez con más claridad, lo poco ajustados a la realidad que están los clásicos patrones de neumonía neumocócica como típica y prácticamente el resto las atípicas.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

ABREVIATURAS

ANF: resultado del aspirado nasofaríngeo • AP: auscultación pulmonar • DE: desviación estándar • DM: diferencia de medias • DP: derrame pleural • FR: frecuencia respiratoria • HRB: hiperreactividad bronquial • IC 95: intervalo de confianza del 95% • IF: inmunofluorescencia • NAC: neumonía adquirida en la comunidad • OMS: Organización Mundial de la Salud • OR: odds ratio • PCR: proteína C reactiva • VRS: virus respiratorio sincitial.

Mercedes Cemeli Cano, *et al.* Características clínicas y evolutivas de la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes hospitalarios

BIBLIOGRAFÍA

1. Úbeda Sansano MI, Murcia García J, Asensi Monzó MT; Grupo de Vías Respiratorias. Neumonía adquirida en la comunidad. El pediatra de Atención Primaria y la Neumonía. Protocolo del GVR (publicación P-GVR-8). En: Respirar [consultado el 17/02/2020]. Disponible en www.respirar.org/images/protocolo-neumonia-2017.pdf
2. Giménez Sánchez F, Sánchez Marengo A, Battles Garrido JM, López Soler JA, Sánchez-Solis Querol M. Características clínico-epidemiológicas de la neumonía adquirida en la comunidad en niños menores de 6 años. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:578-84.
3. Clark JE, Hammal D, Hampton F, Spencer D, Parker L. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children seen in hospital. *Epidemiol Infect*. 2007;135:262-9.
4. Neuman MI, Graham D, Bachur R. Variation in the use of chest radiography for pneumonia in pediatric emergency departments. *Pediatr Emerg Care*. 2011;27:606-10.
5. Rudan I, O'Brien KL, Nair H, Liu L, Theodoratou E, Qazi S, *et al.* Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. *J Glob Health*. 2013;3:010401.
6. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, *et al.* British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011;66 Suppl 2:ii1-23.
7. Andrés Martín A, Asensio de la Cruz O, Pérez Pérez G. Complicaciones de la neumonía adquirida en la comunidad: derrame pleural, neumonía necrotizante, absceso pulmonar y pneumotórax. *Protoc diagn ter pediatr*. 2017;1:127-46.
8. Andrés Martín A, Moreno-Pérez D, Alfayate Miguélez S, Couceiro Gianzo JA, García García ML, Korta Murua J, *et al.* Etiología y diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad y sus formas complicadas. *An Pediatr (Barc)*. 2012;76:162.e1-e18.
9. The management of acute respiratory infections in children: practical guidelines for outpatient care. En: Organización Mundial de la Salud [en línea] [consultado el 17/02/2020]. Disponible en <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41803>
10. Baer G, Engelcke G, Abele-Horn M, Schaad UB, Heining U. Role of Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae as causative agents of community-acquired pneumonia in hospitalised children and adolescents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22:742-5.
11. Palafox M, Guiscafne H, Reyes H, Munoz O, Martínez H. Diagnostic value of tachypnoea in pneumonia defined radiologically. *Arch Dis Child*. 2000;82:41-5.
12. Don M, Canciani M, Korppi M. Community-acquired pneumonia in children: what's old? What's new? *Acta Paediatr*. 2010;99:1602-8.
13. Borrás C, Novell C, Hernández Bou S, García García JJ. Prescripción antibiótica en los pacientes hospitalizados desde Urgencias. Estudio multicéntrico. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79:15-20.

Bibliografía

- [1] Úbeda Sansano MI, Murcia García J, Asensi Monzó MT y Grupo de Vías Respiratorias. Neumonía adquirida en la comunidad. El pediatra de Atención Primaria y la Neumonía. Protocolo del GVR (publicación P-GVR-8).
- [2] Andrés Martín A, Moreno-Pérez D, Alfayate Miguélez S, Couceiro Gianzo JA, García García ML, Korta Murua J, Martínez León MI, Muñoz Almagro C, Obando Santaella I, Pérez Pérez G. Etiología y diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad y sus formas complicadas. *An Pediatr (Barc)* 2012; 76(3): 162.e1-162.e18.
- [3] Moreno-Pérez D, Andrés A, Tárrago A, Escribano A, Figue-rola J, García JJ *et al.* Neumonía adquirida en la comunidad: tratamiento ambulatorio y prevención. *An Pediatr (Barc)* 2015; 83(6): 439.e1-439.e7.
- [4] Aguilera-Alonso D, Illán-Ramos M, Daoud Z, Guinea V, Culebras E, Ramos JT. Análisis del impacto de los test de diagnóstico virológico en el consumo de antibióticos en pacientes pediátricos ingresados por neumonía adquirida en la comunidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2020; 38 (5): 230-33.
- [5] Nelson KA, Morrow C, Wingerter SL, Bachur RG, Neuman MI. Impact of chest radiography on antibiotic treatment for children with suspected pneumonia. *Pediatr Emerg Care* 2016; 32(8):514-19.
- [6] WHO Division of Child Health and Development. Integrated management of childhood illness: conclusions. *Bull World Health Organ* 1997; 75 (suppl 1):119-28.
- [7] World Health Organization. The Management of acute respiratory infections in children: practical guidelines for outpatient care. Geneva: World Health Organization; 1995 [consultado 30 nov 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/41803>
- [8] Cherian T, Mulholland K, Carlin JB, Ostensen H, Amin R, De Campo M, *et al.* Standardized interpretation of paediatric chest radiographic for the diagnosis of pneumonia in epidemiological studies. *Bull Who Health Organ* 2005; 83:353-9.
- [9] Neuman MI, Graham D, Bachur R. Variation in the use of chest radiography for pneumonia in pediatric emergency departments. *Pediatr Emerg Care* 2011; 27(7):606-10.
- [10] Rudan I, O'Brien KL, Nair H, Liu L, Theodoratou E, Qazi S, *et al.* Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. *J Glob Health* 2013; 3(1):010401.

-
- [11] Haq JI, Battersby AC, Eastham K, McKean M. Community acquired pneumonia in children. *BMJ* 2017; 356: j686.
- [12] De Arístegui J, Bernaola E, Pocheville I, García C, Arranz L, Durán G *et al.* Reduction in pediatric invasive pneumococcal disease in the Basque Country and Navarre, Spain, after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 303-10.
- [13] Montejo M, González C, Mintegi S, Benito J. Estudio clínico y epidemiológico de la neumonía adquirida en la comunidad en niños menores de 5 años de edad. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63(2):131-6.
- [14] Barson JW. Pneumonia in children: Epidemiology, pathogenesis, and etiology. UpToDate. 2016 [actualizado 22 jun 2016] [consultado 12 jul 2018]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/community-acquired-pneumonia-in-children-epidemiology>
- [15] Mani CS, Murray DL. Acute pneumonia and its complications. In: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 4th, Long SS, Pickering LK, Prober CG. (Eds), Elsevier Saunders, Edinburgh; 2012.p. 235.
- [16] Shah SN, Bachur RG, Simel DL, Neuman MI. Does This Child Have Pneumonia? The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA* 2017; 318:462-71.
- [17] Aherne W, Bird T, Court SD, Gardner PS, McQuillin J. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol* 1970; 23:7-18.
- [18] Lemaître C, Angoulvant F, Gabor F, Makhoul J, Bonacorsi S, Naudin J *et al.* Necrotizing pneumonia in children: report of 41 cases between 2006 and 2011 in a French tertiary care center. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32:1146-9.
- [19] Baltimore RS. Pneumonia. In: *Pediatric Infectious Diseases: Principles and Practice*, 2nd ed, Jenson HB, Baltimore RS (Eds), WB Saunders, Philadelphia; 2002. p.794.
- [20] Byington CL, Bradley JS. Pediatric community-acquired pneumonia. In: *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 7th ed, Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach W, Hotez P (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2014; 283.
- [21] Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C *et al.* Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med* 2015; 372:835-45.
- [22] Isaacs D. Problems in determining the etiology of community-acquired childhood pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:143-8.
- [23] Wubbel L, Muniz L, Ahmed A, Trujillo M, Carubelli C, McCoig C *et al.* Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:98-104.
- [24] Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Jalonen E, Saikku P, Leinonen M, Halonen P *et al.* Aetiology of community-acquired pneumonia in children treated in hospital. *Eur J Pediatr* 1993; 152:24-30.
- [25] Claesson BA, Trollfors B, Brolin I, Granström M, Henrichsen J, Jodalet U *et al.* Etiology of community-acquired pneumonia in children based on antibody responses to bacterial and viral antigens. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:856-62.
-

- [26] Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, Thomson A. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children. *Thorax* 2011; 66(2): 1-23.
- [27] Clark JE, Hammal D, Spencer D, Hampton F. Children with pneumonia: how do they present and how are they managed? *Arch Dis Child* 2007; 92: 394-8.
- [28] Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T *et al.* Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004; 113(4):701-7.
- [29] Don M, Fasoli L, Paldanius M, Vainionpaa R, Kleemola M, Raty R *et al.* Aetiology of community-acquired pneumonia: serological results of a paediatric survey. *Scand J Infect Dis* 2005; 37(11-12):806-12.
- [30] Don M, Canciani M, Korppi M. Community-acquired pneumonia in children: what's old? What's new? *Acta Paediatr* 2010; 99(11):1602-8.
- [31] Health Policy and Clinical Effectiveness Department. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Community acquired pneumonia [consultado 30 jul 2018]. Disponible en: www.cincinnatichildrens.org/svc/alpha/h/health-policy/ev-based/pneumonia
- [32] Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Leinonen M. Serologically indicated pneumococcal pneumonia in children: a population-based study in primary care settings. *APMIS* 2003; 111:945-50.
- [33] Pelton SI, Hammerschlag MR. Overcoming current obstacles in the management of bacterial community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Clin Pediatr (Phila)* 2005; 44:1-17.
- [34] Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Kleemola M. Incidence of community-acquired pneumonia in children caused by *M. pneumoniae*: serological results of a prospective, population-based study in primary health care. *Respirology* 2004; 9:109-14.
- [35] Kurz H, Göpflich H, Wabnegger L, Apfalter P. Role of *Chlamydia pneumoniae* in children hospitalized for community-acquired pneumonia in Vienna, Austria. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44:873-6.
- [36] Schwartz KL, Nourse C. Panton-Valentine leukocidin-associated *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia in infants: a report of four cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2012; 171:11-7.
- [37] Hageman JC, Uyeki TM, Francis JS, Jernigan DB, Wheeler JG, Bridges CB *et al.* Severe community-acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, 2003-04 influenza season. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:894-9.
- [38] Cilla G, Oñate E, Perez-Yarza EG, Montes M, Vicente D, Perez-Trallero E. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: high rate of viral coinfection. *J Med Virol* 2008; 80: 1843-9.
- [39] 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; 70:847-53.
- [40] McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002; 346:429-37.

- [41] Memish ZA, Al-Tawfiq JA, Assiri A, AlRabiah FA, Al Hajjar S, Albarrak A *et al.* Middle East respiratory syndrome coronavirus disease in children. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33:904-6.
- [42] Orvedahl A, Padhye A, Barton K, O'Bryan K, Baty J, Gruchala N *et al.* Clinical Characterization of Children Presenting to the Hospital with Enterovirus D68 Infection During the 2014 Outbreak in St. Louis. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35:481.
- [43] 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. *Clin Infect Dis* 2011; 53(7):25-76.
- [44] Calvo C, Cuevas MT, Pozo F, García-García ML, Molinero M, Calderón A, Gonzalez-Esguevillas M *et al.* Respiratory infections by enterovirus D68 in outpatient and inpatient children. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35:45-9.
- [45] Principi N, Esposito S, Blasi F, Allegra L; Mowgli study group. Role of M. pneumoniae and Chl. pneumoniae in children with community-acquired lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32(9):1281-9.
- [46] Baer G, Engelcke G, Abele-Horn M, Schaad UB, Heininger U. Role of Chl. pneumoniae and M. pneumoniae as causative agents of community-acquired pneumonia in hospitalised children and adolescents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22(12):742-5.
- [47] Techasaenrisi B, Techasaenrisi C, Mejías A, McCracken Jr GH, Ramilo O. Viral coinfections in children with invasive pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:519-23.
- [48] McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19:571-82.
- [49] Obando I, Valderrabanos ES, Millan JA, Neth OW. Necrotising pneumonia due to influenza A (H1N1) and community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus clone USA300: successful management of the first documented paediatric case. *Arch Dis Child* 2010; 95:305-6.
- [50] Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology and immunology. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23:74-98.
- [51] Clark JE, Hammal D, Hampton F, Spencer D, Parker L. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children seen in hospital. *Epidemiol Infect* 2007; 135:262-9.
- [52] Barson WJ. Community-acquired pneumonia in children: Clinical features and diagnosis. UpToDate. 2016 [actualizado 08 jun 2016] [consultado 06 dic 2018]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/community-acquired-pneumonia-in-children-clinical-features>
- [53] Prayle A, Atkinson M, Smyth A. Pneumonia in the developed world. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12:60-9.
- [54] Heulitt MJ, Ablow RC, Santos CC, O'Shea TM, Hilfer CL. Febrile infants less than 3 months old: value of chest radiography. *Radiology* 1988; 167:135-7.
- [55] Palafox M, Guiscafré H, Reyes H, Munoz O, Martínez H. Diagnostic value of tachypnoea in pneumonia defined radiologically. *Arch Dis Child* 2000; 82:41-5.

- [56] Leventhal JM. Clinical predictors of pneumonia as a guide to ordering chest roentgenograms. *Clin Pediatr (Phila)* 1982; 21:730-4.
- [57] Honkinen M, Lahti E, Osterback R, Ruuskanen O, Waris M. Viruses and bacteria in sputum samples of children with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:300-7.
- [58] NSW Health. Guideline. Infants and Children: Acute Management of Community Acquired Pneumonia. Agency for Clinical Innovation; 2018. [consultado 6 feb 2019]. Disponible en: https://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/GL2018_007.pdf
- [59] Turner RB, Lande AE, Chase P, Hilton N, Weinberg D. Pneumonia in pediatric outpatients: cause and clinical manifestations. *J Pediatr* 1987; 111:194-200.
- [60] Tipple MA, Beem MO, Saxon EM. Clinical characteristics of the afebrile pneumonia associated with *Chlamydia trachomatis* infection in infants less than 6 months of age. *Pediatrics* 1979; 63:192-7.
- [61] Miller EK, Gebretsadik T, Carroll KN, Dupont WD, Mohamed YA, Morin LL, *et al*. Viral etiologies of infant bronchiolitis, croup and upper respiratory illness during 4 consecutive years. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32:950-5.
- [62] Mahabee-Gittens EM, Grupp-Phelan J, Brody AS, Donnelly LF, Allen Bracey SE, Duma EM *et al*. Identifying children with pneumonia in the emergency department. *Clin Pediatr (Phila)* 2005; 44:427-35.
- [63] Taylor JA, Del Beccaro M, Done S, Winters W. Establishing clinically relevant standards for tachypnea in febrile children younger than 2 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149(3):283-87.
- [64] Shah S, Bachur R, Kim D, Neuman MI. Lack of predictive value of tachypnea in the diagnosis of pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29(5):406-9.
- [65] Gadomski AM, Permutt T, Stanton B. Correcting respiratory rate for the presence of fever. *J Clin Epidemiol* 1994; 47:1043-9.
- [66] Redd SC, Vreuls R, Metsing M, Mohobane PH, Patrick E, Moteetee M. Clinical signs of pneumonia in children attending a hospital outpatient department in Lesotho. *Bull World Health Organ* 1994; 356:113-8.
- [67] Cherian T, John TJ, Simoes E, Steinhoff MC, John M. Evaluation of simple clinical signs for the diagnosis of acute lower respiratory tract infection. *Lancet* 1988; 356:125-8.
- [68] Smyth A, Carty H, Hart CA. Clinical predictors of hypoxaemia in children with pneumonia. *Ann Trop Paediatr* 1998; 18:31-40.
- [69] Klig JE. Office pediatrics: current perspectives on the outpatient evaluation and management of lower respiratory infections in children. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18:71-6.
- [70] Miranda-Candelario JF, Espino-Huamán JE, Miranda-Cabrera BF, Cabrera-Hipólito SE, Rivas-Rojas R. Utilidad de la escala de predicción diagnóstica de neumonía bacteriana de Moreno en el manejo de la neumonía en niños en el Hospital III de Emergencias Grau. *Acta Med Per* 2015; 32(3):157-63.

- [71] Moreno L, Krishnan JA, Duran P, Ferrero F. Development and validation of a clinical prediction rule to distinguish bacterial from viral pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41(4):331-7.
- [72] American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015. p.626.
- [73] Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Lexau C, Bennett NM *et al.* Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:301-9.
- [74] Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald E, Tan TQ, Schutze GE, Bradley JS *et al.* Six-year multicenter surveillance of invasive pneumococcal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:141-7.
- [75] Tan TQ, Mason EO Jr, Wald ER, Barson WJ, Schutze GE, Bradley JS *et al.* Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 2002; 110:1-6.
- [76] Byington CL, Hulten KG, Ampofo K, Sheng X, Pavia AT, Blaschke AJ *et al.* Molecular epidemiology of pediatric pneumococcal empyema from 2001 to 2007 in Utah. *J Clin Microbiol* 2010; 48:520-5.
- [77] Schutze GE, Tucker NC, Mason EO Jr. Impact of the conjugate pneumococcal vaccine in arkansas. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:1125-9.
- [78] Byington CL, Samore MH, Stoddard GJ, Barlow S, Daly J, Korgenski K *et al.* Temporal trends of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae* among children in the intermountain west: emergence of nonvaccine serogroups. *Clin Infect Dis* 2005; 41:21-9.
- [79] Chibuk TK, Robinson JL, Hartfield DS. Pediatric complicated pneumonia and pneumococcal serotype replacement: trends in hospitalized children pre and post introduction of routine vaccination with Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV7). *Eur J Pediatr* 2010; 169:1123-8.
- [80] Yu J, Salamon D, Marcon M, Nahm MH. Pneumococcal serotypes causing pneumonia with pleural effusion in pediatric patients. *J Clin Microbiol* 2011; 49:534-8.
- [81] Makwana A, Sheppard C, Borrow R, Fry N, Andrews, NJ, Ladhani SN. Characteristics of children with invasive pneumococcal disease after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in England and Wales, 2010-2016. *Pediatr Infect Dis J* 2018 Jul; 37(7): 697-703.
- [82] Ladhani SN, Collins S, Djennad A, Sheppard CL, Borrow R, Fry NK *et al.* Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2018. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30052-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30052-5)
- [83] Thornsberry C, Ogilvie PT, Holley HP Jr, Sahm DF. Survey of susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* isolates to 26 antimicrobial agents: a prospective U.S. study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:2612.
- [84] Raymond J, Le Thomas I, Moulin F, Commeau A, Gendrel D, Berche P. Sequential colonization by *Streptococcus pneumoniae* of healthy children living in an orphanage. *J Infect Dis* 2000; 181:1983-8.

- [85] Overturf GD. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Technical report: prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000; 106:367-76.
- [86] Millar EV, O'Brien KL, Watt JP, Bronsdon MA, Dallas J, Whitney CG *et al.* Effect of community-wide conjugate pneumococcal vaccine use in infancy on nasopharyngeal carriage through 3 years of age: a cross-sectional study in a high-risk population. *Clin Infect Dis* 2006; 43:8-15.
- [87] Huang SS, Platt R, Rifas-Shiman SL, Pelton SI, Goldmann D, Finkelstein JA. Post-PCV7 changes in colonizing pneumococcal serotypes in 16 Massachusetts communities, 2001 and 2004. *Pediatrics* 2005; 116: e408-13.
- [88] Park SY, Moore MR, Bruden DL, Hyde TB, Reasonover AL, Harker-Jones M *et al.* Impact of conjugate vaccine on transmission of antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae* among Alaskan children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:335-40.
- [89] Madhi SA, Klugman KP, Vaccine Trialist Group. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nat Med* 2004; 10:811-3.
- [90] Madhi SA, Ludewick H, Kuwanda L, Niekerk N, Cutland C, Little T *et al.* Pneumococcal coinfection with human metapneumovirus. *J Infect Dis* 2006; 193:1236-43.
- [91] Ampofo K, Bender J, Sheng X, Korgenski K, Daly J, Pavia AT *et al.* Seasonal invasive pneumococcal disease in children: role of preceding respiratory viral infection. *Pediatrics* 2008; 122:229-37.
- [92] O'Brien KL, Walters MI, Sellman J, Quinlisk P, Regnery H, Schwartz B *et al.* Severe pneumococcal pneumonia in previously healthy children: the role of preceding influenza infection. *Clin Infect Dis* 2000; 30:784-9.
- [93] Grijalva CG, Griffin MR, Edwards KM, Williams JV, Gil AI, Verastegui H *et al.* The role of influenza and parainfluenza infections in nasopharyngeal pneumococcal acquisition among young children. *Clin Infect Dis* 2014; 58:1369-76.
- [94] Thomas MF, Sheppard CL, Guiver M, Slack MPE, George RC, Gorton R *et al.* Emergence of pneumococcal 19A empyema in UK children. *Arch Dis Child* 2012; 97:1070-2.
- [95] Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Romero JR, Bradley JS, Ta TQ *et al.* Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32:203-7.
- [96] Antachopoulos C, Tsolia MN, Tzanakaki G, Xirogianni A, Dedousi O, Markou G *et al.* Parapneumonic pleural effusions caused by *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 in children immunized with 13-valent conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33:81-3.
- [97] Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, Pavia AT, Allen D, Mason EO *et al.* An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis* 2002; 34:434-40.
- [98] Waters AM, Kerecuk L, Luk D, Haq MR, Fitzpatrick MM, Gilbert RD *et al.* Hemolytic uremic syndrome associated with invasive pneumococcal disease: The United Kingdom experience. *J Pediatr* 2007; 151:140-4.

- [99] Bender JM, Ampofo K, Byington CL, Grinsell M, Korgenski K, Daly JA *et al.* Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae*-induced hemolytic uremic syndrome in Utah children. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:712-6.
- [100] Song JY, Nahm MH, Cheong HJ, Kim WJ. Impact of preceding flu-like illness on the serotype distribution of pneumococcal pneumonia. *PLoS One* 2014; 9: e93477.
- [101] Tuomanen EI, Kaplan SL. Pneumococcal pneumonia in children. UpToDate. 2016 [actualizado 8 jul 2016] [consultado 6 nov 2018]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/Pneumococcal-pneumonia-in-children>
- [102] Waites KB, Talkington DF. *M. pneumoniae* and its role as human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17:697-728.
- [103] Shenoy VD, Upadhyaya SA, Rao SP, Shobha KL. *M. pneumoniae* infection in children with acute respiratory infection. *J Trop Pediatr* 2005; 51:232-5.
- [104] Chaudhry R, Nazima N, Dhawan B, Kabra SK. Prevalence of *M. pneumoniae* and *Chl. pneumoniae* in children with community acquired pneumonia. *Indian J Pediatr* 1998; 65:717-21.
- [105] Layani-Milon MP, Gras I, Valette M, Luciani J, Stagnara J, Aymard M *et al.* Incidence of upper respiratory tract *M. pneumoniae* infections among outpatients in Rhone-Alpes, France, during five successive winter periods. *J Clin Microbiol* 1996; 34:447-9.
- [106] Rasmussen JN, Voldstedlund M, Andersen RL, Ellermann-Eriksen S, Jensen TG, Johansen HK *et al.* Increased incidence of *M. pneumoniae* infections detected by laboratory-based surveillance in Denmark in 2010. *Euro Surveill* 2010; 15:19708.
- [107] Jacobs E. *M. Pneumoniae* disease manifestations and epidemiology. En: Razin S, Herrman R, editores. *Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas*. Kluwer New York: Academic/Plenum Publishers; 2002. p. 519-30.
- [108] Jacobs E, Vonski M, Oberle K, Opitz O, Pietsch K. Are outbreaks and sporadic respiratory infections by *M. pneumoniae* due to two distinct subtypes? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15:38-44.
- [109] Sasaki T, Kenri T, Okazaki N, Iseki M, Yamashita R, Shintani M *et al.* Epidemiological study of *M. pneumoniae* infection in Japan based on PCR-restriction fragment length polymorphism of the P1 cytidhesin gene. *J Clin Microbiol* 1996; 34:447-9.
- [110] Foy HM. Infections caused by *M. pneumoniae* and possible carrier state in different populations of patients. *Clin Infect Dis* 1993; 17 Suppl 1: S37-46.
- [111] Dorigo-Zetsma JW, Verkooyen RP, Van Helden HP, Van der Nat H, Van den Bosch JM. Molecular detection of *M. pneumoniae* in adults with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *J Clin Microbiol* 2001; 39:1184-6.
- [112] Gnärpe J, Lundbäck A, Sundelöf B, Gnärpe H. Prevalence of *M. pneumoniae* in subjectively healthy individuals. *Scand J Infect Dis* 1992; 24:161-4.
- [113] Zaleznik DF, Vallejo JG. *M. pneumoniae* infection in children 2016 [actualizado 13 may 2016] [consultado 20 abr 2018]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/Mycoplasma-pneumoniae-infection-in-children>

- [114] Spuesens EB, Fraaij PL, Visser EG, Hoogenboezem T, Hop WCJ, Adrichem LNA *et al.* Carriage of *M. pneumoniae* in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study. *PLoS Med* 2013; 10: e1001444.
- [115] Martin RJ, Chu HW, Honour JM, Harbeck RJ. Airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness after *M. pneumoniae* infection in a murine model. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24:577-82.
- [116] Biscardi S, Lorrot M, Marc E, Moulin F, Boutonnat-Faucher B, Heilbronner C *et al.* *M. pneumoniae* and asthma in children. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1341-6.
- [117] Atkinson TP, Duffy LB, Pendley D, Dai Y, Cassell GH. Deficient immune response to *M. pneumoniae* in childhood asthma. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30:158-65.
- [118] Walter ND, Grant GB, Bandy U, Alexander NE, Winchell JM, Jordan HT *et al.* Community outbreak of *M. pneumoniae* infection: school-based cluster of neurologic disease associated with household transmission of respiratory illness. *J Infect Dis* 2008; 198:1365-74.
- [119] Al-Zaidy SA, MacGregor D, Mahant S, Richardson SE, Bitnun A. Neurological Complications of PCR-Proven *M. pneumoniae* Infections in Children: Prodromal Illness Duration May Reflect Pathogenetic Mechanism. *Clin Infect Dis* 2015; 61:1092-8.
- [120] Reittner P, Müller NL, Heyneman L, Johkoh T, Park JS, Lee KS *et al.* *M. pneumoniae* pneumonia: radiographic and high-resolution CT features in 28 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174:37-41.
- [121] Kim CK, Chung CY, Kim JS, Kim WS, Park Y, Koh YY. Late abnormal findings on high-resolution computed tomography after *M. pneumoniae*. *Pediatrics* 2000; 105:372-8.
- [122] Nagayama Y, Sakurai N, Yamamoto K. Clinical observations of children with pleuropneumonia due to *M. pneumoniae*. *Pediatr Pulmonol* 1990; 8:182-7.
- [123] Thurman KA, Walter ND, Schwartz SB, Mitchell SL, Dillon MT, Baughman AL *et al.* Comparison of laboratory diagnostic procedures for detection of *M. pneumoniae* in community outbreaks. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1244-9.
- [124] Touati A, Benard A, Hassen AB, Bébéar CM, Pereyre S. Evaluation of five commercial real-time PCR assays for detection of *M. pneumoniae* in respiratory tract specimens. *J Clin Microbiol* 2009; 47:2269-71.
- [125] Loens K, Goossens H, Ieven M. Acute respiratory infection due to *M. pneumoniae*: current status of diagnostic methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29:1055-69.
- [126] 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)(a). *Clin Infect Dis* 2013; 57: e22-e121.
- [127] Tjhie JH, van Kuppeveld FJ, Roosendaal R, Melchers WJ, Gordijn R, MacLaren DM *et al.* Direct PCR enables detection of *M. pneumoniae* in patients with respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* 1994; 32:11-6.

- [128] Blackmore TK, Reznikov M, Gordon DL. Clinical utility of the polymerase chain reaction to diagnose *M. pneumoniae* infection. *Pathology* 1995; 27:177-81.
- [129] Ramirez JA, Ahkee S, Tolentino A, Miller RD, Summersgill JT. Diagnosis of *Legionella pneumophila*, *M. pneumoniae*, or *Chl. pneumoniae* lower respiratory infection using the polymerase chain reaction on a single throat swab specimen. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 24:7-14.
- [130] Xu D, Li S, Chen Z, Du L. Detection of *M. pneumoniae* in different respiratory specimens. *Eur J Pediatr* 2011; 170:851-8.
- [131] Poritz MA, Blaschke AJ, Byington CL, Meyers L, Nilsson K, Jones DE *et al.* FilmArray, an automated nested multiplex PCR system for multi-pathogen detection: development and application to respiratory tract infection. *PLoS One* 2011; 6: e26047.
- [132] Baum SG. *M. pneumoniae* and atypical pneumonia. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th Ed, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (Eds), Churchill Livingstone, Philadelphia; 2010. p.2481.
- [133] Kenny GE, Kaiser GG, Cooney MK, Foy HM. Diagnosis of *M. pneumoniae* pneumonia: sensitivities and specificities of serology with lipid antigen and isolation of the organism on soy peptone medium for identification of infections. *J Clin Microbiol* 1990; 28:2087-93.
- [134] Jacobs E. Serological diagnosis of *M. pneumoniae* infections: a critical review of current procedures. *Clin Infect Dis* 1993; 17 Suppl 1:S79.
- [135] Daxboeck F, Krause R, Wenisch C. Laboratory diagnosis of *M. pneumonia* infection. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:263-73.
- [136] Nir-Paz R, Michael-Gayego A, Ron M, Block C. Evaluation of eight commercial tests for *M. pneumoniae* antibodies in the absence of acute infection. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:685-8.
- [137] Beersma MF, Dirven K, van Dam AP, Templeton KE, Claas ECJ, Goossens H. Evaluation of 12 commercial tests and the complement fixation test for *M. pneumoniae*-specific immunoglobulin G (IgG) and IgM antibodies, with PCR used as the "gold standard". *J Clin Microbiol* 2005; 43:2277-85.
- [138] Talkington DF, Shott S, Fallon MT, Schwartz SB, Lanier Thacker W. Analysis of eight commercial enzyme immunoassay tests for detection of antibodies to *M. pneumoniae* in human serum. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11:862-7.
- [139] Busson L, Van den Wijngaert S, Dahma H, Decolvenaer M, Di Cesare L, Martin A *et al.* Evaluation of 10 serological assays for diagnosing *M. pneumoniae* infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 76:133-7.
- [140] Marmion BP, Williamson J, Worswick DA, Kok TW, Harris RJ. Experience with newer techniques for the laboratory detection of *M. pneumoniae* infection: Adelaide, 1978-1992. *Clin Infect Dis* 1993; 17 Suppl 1: S90-9.
- [141] Søndergaard MJ, Friis MB, Hansen DS, Jørgensen IM. Clinical manifestations in infants and children with *M. pneumoniae* infection. *PLoS ONE* 2018; 13(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195288>

- [142] Sørensen CM, Schønning K, Rosenfeldt V. Clinical characteristics of children with *M. pneumoniae* infection hospitalized during the Danish 2010-2012 epidemic. *Dan Med J* 2013; 60: A4632. PMID: 23673264
- [143] Defilippi A, Silvestri M, Tacchella A, Giacchino R, Melioli G, Di Marco E, *et al.* Epidemiology and clinical features of *M. pneumoniae* infection in children. *Respir Med* 2008; 102: 1762-1768. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.06.022>.
- [144] Gadsby NJ, Reynolds AJ, McMenemy J, Gunson RN, McDonagh S, Molyneaux PJ, *et al.* Increased reports of *M. pneumoniae* from laboratories in Scotland in 2010 and 2011 impact of the epidemic in infants. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull* 2012; 17 (10):20110.
- [145] Othman N, Isaacs D, Kesson A. *M. pneumoniae* infections in Australian children. *J Paediatr Child Health* 2005; 41: 671-676. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2005.00757>.
- [146] Chalker V, Stocki T, Litt D, Bermingham A, Watson J, Fleming D, *et al.* Increased detection of *M. pneumoniae* infection in children in England and Wales, October 2011 to January 2012. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull* 2012; 17 (6):20081.
- [147] Inchley CS, Berg AS, Vahdani Benam A, Kvissel AK, Leegaard TM, Nakstad B. *M. pneumoniae*: A Cross-sectional Population-based Comparison of Disease Severity in Preschool and School-age Children. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36: 930-936. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001628>
- [148] Galván JM, Rajas O, Aspa J. Revisión sobre las infecciones no bacterianas del aparato respiratorio: neumonías víricas. *Arch Bronconeumol* 2015; 51(11):590-97.
- [149] Rohde GGU. The role of viruses in CAP. Monograph 63: Community-Acquired Pneumonia. *Eur Resp Monog* 2014; 63:74-87.
- [150] Ruiz-González A, Falguera M, Vives M, Nogués A, Porcel JM, Rubio-Caballero M. Community-acquired pneumonia: development of a bedside predictive model and scoring system to identify the aetiology. *Respir Med* 2000; 94:505-10.
- [151] Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD, Marrie TJ. Viral infection in adults hospitalized with community-acquired pneumonia: prevalence, pathogens, and presentation. *Chest* 2008; 134:1141-8.
- [152] Ma HM, Lee KP, Woo J. Predictors of viral pneumonia: the need for viral testing in all patients hospitalized for nursing home-acquired pneumonia. *Geriatr Gerontol Int* 2013; 13:949-57.
- [153] Liu YF, Gao Y, Chen MF, Cao B, Yang XH, Wei L. Etiological analysis and predictive diagnostic model building of community-acquired pneumonia in adult outpatients in Beijing, China. *BMC Infect Dis* 2013; 13:309.
- [154] Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, Chua A, Laing RT, Werno AM *et al.* Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2008; 63:42-8.
- [155] Viasus D, Marinescu C, Villoslada A, Cordero E, Gálvez-Acebal J, Fariñas MC *et al.* Community-acquired pneumonia during the first post-pandemic influenza season: a prospective, multicentre cohort study. *J Infect* 2013; 67:185-93.

- [156] Shiley KT, van Deerlin VM, Miller WT. Chest CT features of community-acquired respiratory viral infections in adult inpatients with lower respiratory tract infections. *J Thorac Imaging* 2010; 25:68-75.
- [157] Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *J Clin Microbiol* 2010; 48:2325-9.
- [158] Johansson N, Kalin M, Backman-Johansson C, Larsson A, Nilsson K, Hedlund J. Procalcitonin levels in community-acquired pneumonia - correlation with aetiology and severity. *Scand J Infect Dis* 2014;1-5.
- [159] Musher DM, Roig IL, Cazares G, Stager CE, Logan N, Safar H. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: results of a one-year study. *J Infect* 2013; 67:11-8.
- [160] Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet* 2011; 377:1264-75.
- [161] Hayden FG. Rhinovirus and the lower respiratory tract. *Rev Med Virol* 2004; 14:17-31.
- [162] Louie JK, Roy-Burman A, Guardia-Labar L, Boston EJ, Kiang D, Padilla T *et al.* Rhinovirus associated with severe lower respiratory tract infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:337-9.
- [163] Calvo C, García-García ML, Blanco C, Pozo F, Flecha IC, Pérez-Breña P. Role of rhinovirus in hospitalized infants with respiratory tract infections in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:904-8.
- [164] Jartti T, Jartti L, Peltola V, Waris M, Ruuskanen O. Identification of respiratory viruses in asymptomatic subjects: asymptomatic respiratory viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:1103-7.
- [165] Loens K, van Heirstraeten L, Malhotra-Kumar S, Goossens H, Ieven M. Optimal sampling sites and methods for detection of pathogens possibly causing community-acquired lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* 2009; 47:21-31.
- [166] Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, Giske CG, Hedlund J. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 2010; 50:202-9.
- [167] Lieberman D, Lieberman D, Shimoni A, Keren-Naus A, Steinberg R, Shemer-Avni Y. Identification of respiratory viruses in adults: nasopharyngeal versus oropharyngeal sampling. *J Clin Microbiol* 2009; 47:3439-43.
- [168] Arens MQ, Buller RS, Rankin A, Mason S, Whetsell A, Agapov E *et al.* Comparison of the Eragen Multi-Code Respiratory Virus Panel with conventional viral testing and real-time multiplex PCR assays for detection of respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 2010; 48:2387-95.
- [169] Kuypers J, Wright N, Ferrenberg J, Huang ML, Cent A, Corey L *et al.* Comparison of real-time PCR assays with fluorescent-antibody assays for diagnosis of respiratory virus infections in children. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2382-8.
- [170] Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Undiagnosed respiratory viruses in children. *Pediatrics* 2008; 121:e631-7.

- [171] Tiveljung-Lindell A, Rotzén-Ostlund M, Gupta S, Ullstrand R, Grillner L, Zwegyberg-Wirgart B, *et al.* Development and implementation of a molecular diagnostic platform for daily rapid detection of 15 respiratory viruses. *J Med Virol* 2009; 81:167-75.
- [172] Culebras E, Betriu C, Vázquez-Cid E, López-Varela E, Rueda S, Picazo JJ. Detection and genotyping of human respiratory viruses in clinical specimens from children with acute respiratory tract infections. *Rev Esp Quimioter* 2013; 26:47-50.
- [173] Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. The Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1998; 26:811-38.
- [174] Friis B, Andersen P, Brenøe E, Hornsleth A, Jensen A, Knudsen FU *et al.* Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis. A prospective randomised study. *Arch Dis Child* 1984; 59:1038-45.
- [175] Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008; 198:962-70.
- [176] Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA, Shaw M, Uyeki TM *et al.* Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010; 362:1708-19.
- [177] Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavalí S, Schechter R *et al.* Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. *JAMA* 2009; 302:1896-902.
- [178] Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, de Jong MD, *et al.*, Writing Committee of the WHO Consultation on on human influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005; 353:1374-85.
- [179] Lehtinen P, Jartti T, Virkki R, Vuorinen T, Leinonen M, Peltola V *et al.* Bacterial coinfections in children with viral wheezing. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25:463-9.
- [180] Xiang Z, Gonzalez R, Xie Z, Xiao Y, Liu J, Chen L *et al.* Human rhinovirus C infections mirror those of human rhinovirus A in children with community-acquired pneumonia. *J Clin Virol* 2010; 49:94-9.
- [181] Korppi M. Mixed microbial aetiology of community-acquired pneumonia in children. *APMIS* 2002; 110:515-22.
- [182] Levine OS, O'Brien KL, Deloria-Knoll M, Murdoch DR, Feikin DR, DeLuca AN *et al.* The Pneumonia etiology research for child health project: a 21st century childhood pneumonia etiology study. *Clin Infect Dis* 2012; 54 Suppl 2: S93-101.
- [183] Harada Y, Kinoshita F, Yoshida LM, Minh le N, Suzuki M, Morimoto K *et al.* Does respiratory virus coinfection increase the clinical severity of acute respiratory infection among children infected with respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32:441-5.
- [184] Hong HL, Hong SB, Ko GB, Huh JW, Sung H, Do KH *et al.* Viral infection is not uncommon in adult patients with severe hospital-acquired pneumonia. *PLoS One* 2014;9: e95865.
- [185] Johansson N, Kalin M, Hedlund J. Clinical impact of combined viral and bacterial infection in patients with community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2011; 43:609-15.

-
- [186] Seki M, Kosai K, Yanagihara K, Higashiyama Y, Kurihara S, Izumikawa K *et al.* Disease severity in patients with simultaneous influenza and bacterial pneumonia. *Intern Med* 2007; 46:953-8.
- [187] Ben Shimol S, Dagan R, Givon-Lavi N, Tal A, Aviram M, Bar-Ziv J *et al.* Evaluation of the World Health Organization criteria for chest radiographs for pneumonia diagnosis in children. *Eur J Pediatr* 2012; 171(2):369-74.
- [188] Lynch T, Bialy L, Kellner JD, Osmond MH, Klassen TP, Durec T *et al.* A systematic review on the diagnosis of pediatric bacterial pneumonia: when gold is bronze. *PLoS One* 2010; 5(8): e11989.
- [189] Patel A, Mamtani M, Hibberd PL, Tuan TA, Jeena P, Chisaka N *et al.* Value of chest radiography in predicting treatment response in children aged 3-59 months with severe pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12(11): 1320-6.
- [190] Nascimento-Carvalho CM, Araújo-Neto CA, Ruuskanen O. Association between bacterial infection and radiologically confirmed pneumonia among children. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34(5): 490-3.
- [191] Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M *et al.*; Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections-full version. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (suppl 6): E1-E59.
- [192] Wortham JM, Gray J, Verani J, Contreras CL, Bernart C, Moscoso F *et al.* Using standardized interpretation of chest radiographs to identify adults with bacterial pneumonia-Guatemala, 2007-2012. *PLoS One* 2015; 10(7): e0133257.
- [193] Swingle GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower-respiratory infection in children. *Lancet* 1998; 351(9100):404-8.
- [194] Murphy CG, van de Pol AC, Harper MB, Bachur RG. Clinical predictors of occult pneumonia in the febrile child. *Acad Emerg Med* 2007; 14:243-9.
- [195] Bachur R, Perry H, Harper MB. Occult pneumonias: empiric chest radiographs in febrile children with leukocytosis. *Ann Emerg Med* 1999; 33:166-73.
- [196] Gaisie G, Dominguez R, Young LW. Comparison of AP supine vs PA upright methods of chest roentgenography in infants and young children. *J Natl Med Assoc* 1984; 76:171-5.
- [197] Finnegan OC, Fowles SJ, White RJ. Radiographic appearances of *M. pneumoniae*. *Thorax* 1981; 36:469-72.
- [198] Lahti E, Peltola V, Virkki R, Ruuskanen O. Influenza pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:160-4.
- [199] Simpson W, Hacking PM, Court SD, Gardner PS. The radiological findings in respiratory syncytial virus infection in children. II. The correlation of radiological categories with clinical and virological findings. *Pediatr Radiol* 1974; 2:155-60.
- [200] Dawson KP, Long A, Kennedy J, Mogridge N. The chest radiograph in acute bronchiolitis. *J Paediatr Child Health* 1990; 26:209-11.
-

- [201] Korppi M, Don M, Valent F, Canciani M. The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children. *Acta Paediatr* 2008; 97: 943-47.
- [202] Calder A, Owens CM. Imaging of parapneumonic pleural effusions and empyema in children. *Pediatr Radiol* 2009; 39:527-37.
- [203] Kurian J, Levin TL, Han BK, Taragin BH, Weinstein S. Comparison of Ultrasound and CT in the evaluation of pneumonia complicated by parapneumonic effusion in children. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193:1648-54.
- [204] Guerra M, Crichiutti G, Pecile P, Romanello C, Busolini E, Valent F *et al.* Ultrasound detection of pneumonia in febrile children with respiratory distress: a prospective study. *Eur J Pediatr* 2016; 175:163-70.
- [205] Shah VP, Tunik MG, Tsung JW. Prospective evaluation of point-of-care ultrasonography for the diagnosis of pneumonia in children and young adults. *JAMA Pediatr* 2013; 167:119-25.
- [206] Caiulo VA, Gargani L, Caiulo S, Fisicaro A, Moramarco F, Latinie Gt al. Lung ultrasound characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48:280-7.
- [207] Pereda MA, Chavez MA, Hooper-Miele CC, Gilman RH, Steinhoff MC, Ellington LE *et al.* Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2015; 135:714-22.
- [208] Jaffe A, Calder AD, Owens CM, Stanojevic S, Sonnappa S. The role of routine computed tomography in paediatric pleural empyema. *Thorax* 2008; 63:897-902.
- [209] Tan Kendrick AP, Ling H, Subramaniam R, Joseph VT. The value of early CT in complicated childhood pneumonia. *Pediatr Radiol* 2002; 32:16-21.
- [210] Frush DP, Donnelly LF, Ronsen NS. Computed tomography and radiation risks: what pediatric health care providers should know. *Pediatrics* 2003; 12:91-7.
- [211] Moreno Galdó A, Martín de Vicente C, De Gracia Roldán J, Liñán Cortés S. Exploraciones directas. Broncoscopia. Lavado broncoalveolar. Biopsia pulmonar. Espujo inducido. En: Cobos N, Pérez-Yarza EG, editores. *Tratado de neumología infantil*. 2. ed. Madrid: Ergón; 2009. p. 199-221.
- [212] Summah H, Qu JM. Biomarkers: A definite plus in pneumonia. *Mediators Inflamm* 2009; 2009:6753-62.
- [213] Peltola V, Mertsola J, Ruuskanen O. Comparison of total white blood cell count and serum C-reactive protein levels in confirmed bacterial and viral infections. *J Pediatr* 2006; 149:721-4.
- [214] Del Castillo Martín F, Duque Alcorta M, Madero Jarabe R, García Miguel MJ, De José Gómez MI, Baquero Artiago F *et al.* Proteína C reactiva y procalcitonina en la neumonía por neumococo adquirida en la comunidad. *Pediatr Integral* 2008; 12:909-12.
- [215] 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. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:95-9.

- [216] Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Svedström E, Mertsola J, Ruuskanen O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002; 57(5):438-41.
- [217] 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 in WHO clinical guidelines. *Eur J Pediatr* 2009; 168:1429-36.
- [218] Heiskanen-Kosma T, Korppi M. Serum C-reactive protein cannot differentiate bacterial and viral aetiology of communityacquired pneumonia in children in primary healthcare settings. *Scand J Infect Dis* 2000; 32:399-402.
- [219] Van der Meer V, Neven AK, Van den Broek PJ, Assendelft WJJ. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ* 2005; 331:26-9.
- [220] García-Zarza Martínez E, Ramos Amador JT, Rubio Gribble B, Corrales del Río E, Zeballos Sarrato G, Herrera Montes J. Utilidad de la procalcitonina sérica en la orientación etiológica de los niños con neumonía adquirida en la comunidad. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60:279-81.
- [221] Lee JY, Hwang SJ, Shim JW, Jung HL, Park MS, Woo HY *et al.* Clinical significance of serum procalcitonin in patients with community-acquired lobar pneumonia. *Korean J Lab Med* 2010; 30:406-13.
- [222] Youn YS, Lee KY, Rhim JW, Kang JH, Lee JS, Kim JCh. Difference of clinical features in childhood M. pneumoniae pneumonia. *BMC Pediatrics* 2010; 10:48. <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/10/48>
- [223] Toikka P, Irjala K, Juvén T, Virkki R, Mertsola J, Leinonen M *et al.* *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:598-602.
- [224] Van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:620-30.
- [225] Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR *et al.* Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:84-93.
- [226] Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, Baquero-Artigao F, Escribano Montaner A, Gómez-Pastrana Duran D *et al.* Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP). *An Pediatr (Barc)* 2010; 73(3): 143.e141-143.114.
- [227] Grijalva CG, Nuorti JP, Zhu Y, Griffin MR. Increasing incidence of empyema complicating childhood community-acquired pneumonia in the United States. *Clin Infect Dis* 2010; 50:805-13.
- [228] Clements H, Stephenson TJ. Blood culture is poor method of confirming pneumococcus as cause of childhood pneumonia. *BMJ* 1996; 313:757.
- [229] 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. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32:736-40.
- [230] Hickey RW, Bowman MJ, Smith GA. Utility of blood cultures in pediatric patients found to have pneumonia in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1996; 27:721-5.

- [231] Shah SS, Dugan MH, Bell LM, Grundmeier RW, Florin TA, Hines EM *et al.* Blood cultures in the emergency department evaluation of childhood pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:475-9.
- [232] -Navarro D, García-Maset L, Gimeno C, Escribano A, García-de-Lomas J, Spanish Pneumococcal Infection Study Network. Performance of the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen assay for diagnosis of pneumonia in children with underlying pulmonary diseases in the absence of acute pneumococcal infection. *J Clin Microbiol* 2004; 42:4853-5.
- [233] Iroh Tam PY, Coombes B, Madoff L, Pelton SI. Severity of invasive pneumococcal disease in children caused by susceptible and nonsusceptible isolates. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33:1206-7.
- [234] Rovida F, Percivalle E, Zavattoni M, Torsellini M, Sarasini A, Campanini G *et al.* Monoclonal antibodies versus reverse transcription-PCR for detection of respiratory viruses in a patient population with respiratory tract infections admitted to hospital. *J Med Virol* 2005; 75:336-47.
- [235] Tarragó D, Fenoll A, Sánchez-Tatay D, Arroyo LA, Muñoz-Almagro C, Esteva C *et al.* Identification of pneumococcal serotypes from culture-negative clinical specimens by novel real-time PCR. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 828-34.
- [236] Esposito S, Zampiero A, Terranova L, Ierardi V, Ascolese B, Daleno C *et al.* Pneumococcal bacterial load colonization as a marker of mixed infection in children with alveolar community-acquired pneumonia and respiratory syncytial virus or rhinovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32:1199-204.
- [237] Chang CC, Cheng AC, Chang AB. Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3:CD006088, doi: 10.1002/14651858.CD006088.pub4.
- [238] Youngster I, Avorn J, Belleudi V, Cantarutti A, Diez-Domingo J, Kirchmayer U *et al.* Antibiotic Use in Children - A Cross-National Analysis of 6 Countries. *J Pediatr* 2016. En prensa.
- [239] Korppi M. Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in children. *Acta Paediatr* 2012; 101:702-4.
- [240] Greenberg D, Givon-Lavi N, Sadaka Y, Ben-Shimol S, Bar-Ziv J, Dagan R. Short-course antibiotic treatment for community-acquired alveolar pneumonia in ambulatory children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(2):136-42.
- [241] Atkinson M, Lakhanpaul M, Smyth A, Vyas H, Weston V, Sithole J *et al.* Comparison of oral amoxicillin and intravenous benzyl penicillin for community acquired pneumonia in children (PIVOT trial): a multicentre pragmatic randomised controlled equivalence trial. *Thorax* 2007;62(12):1102-6.
- [242] Rojas MX, Granados C. Oral antibiotics versus parenteral antibiotics for severe pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2):CD004979.
- [243] Pérez-Trallero E, Martín-Herrero JE, Mazón A, García-Delafuente C, Robles P, Iriarte V *et al.* Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens in Spain: Latest Data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007). *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:2953-9.
- [244] Ruiz Contreras J, Albañil Ballesteros MR. Consumo de antibióticos y prevención de las resistencias bacterianas. *Rev Pediatr Aten Primaria. Supl* 2018; (27):13-21.

- [245] Ovetchkine P, Rieder MJ, Canadian Paediatric Society Drug Therapy and Hazardous Substances Committee. Azithromycin use in paediatrics: A practical overview. *Paediatr Child Health* 2013; 18:311-6.
- [246] Lassi ZS, Das JK, Haider SW, Salam RA, Qazi SA, Bhutta ZA. Systematic review on antibiotic therapy for pneumonia in children between 2 and 59 months of age. *Arch Dis Child* 2014; 99:687-93.
- [247] Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotics for community acquired pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD004874.
- [248] Wood PR, Hill VL, Burks ML, Peters JI, Singh H, Kannan TR *et al.* *Mycoplasma pneumoniae* in children with acute and refractory asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 110(5):328-34.
- [249] Mulholland S, Gavranich JB, Gillies MB, Chang AB. Antibiotics for community acquired lower respiratory tract infections secondary to *M. pneumoniae* in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; 9:CD004875.
- [250] Biondi E, McCulloh R, Alverson B, Klein A, Dixon A, Ralston S. Treatment of *M. pneumoniae*: A systematic review. *Pediatrics* 2014; 133:1081-90.
- [251] Gardiner SJ, Gavranich JB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *M. pneumoniae* in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1:CD004875.
- [252] Bébéar C, Pereyre S, Peuchant O. *M. pneumoniae*: susceptibility and resistance to antibiotics. *Future Microbiol* 2011; 6:423-31.
- [253] Critchley IA, Jones ME, Heinze PD, Hubbard D, Engler HD, Evangelista AT *et al.* In vitro activity of levofloxacin against contemporary clinical isolates of *Legionella pneumophila*, *M. pneumoniae* and *Chl.* *Pneumonia from North America and Europe.* *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:214-21.
- [254] Kingston JR, Chanock RM, Mufson MA, Hellman LP, James WD, Fox HH *et al.* Eaton agent pneumonia. *JAMA* 1961; 176:118-23.
- [255] Colin AA, Yousef S, Forno E, Korppi M. Treatment of *M. pneumoniae* in pediatric lower respiratory infection. *Pediatrics* 2014; 133:1124-5.
- [256] Giménez Sánchez F, Sánchez Marengo A, Battles Garrido JM, López Soler JA, Sánchez-Solís Querol M. Características clínico-epidemiológicas de la neumonía adquirida en la comunidad en niños menores de 6 años. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66(6):578-84.
- [257] Garcés-Sánchez MD, Díez-Domingo J, Ballester Sanz A, Peidro Boronat C, García López M, Antón Crespo V, *et al.* Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en menores de 5 años en la Comunidad Valenciana. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63(2):125-30.
- [258] Jiang W, Wu M, Zhou J, Wang Y, Hao C, Ji W, Zhang X, Gu W, Shao X. Etiologic spectrum and occurrence of coinfections in children hospitalized with community-acquired pneumonia. *BMC Infectious Diseases* 2017; 17:787-95.
- [259] Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbell H, Group WHOCHER. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 895-903.

- [260] Nair H, Simoes EA, Rudan I, Gessner BD, Azziz-Baumgartner E, Zhang JS *et al.* Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2013; 381: 1380-90.
- [261] GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis* 2017 Nov;17(11):1133-61.
- [262] Instituto nacional de estadístico-INE. Ministerio de sanidad. [Internet]. [Consultado 7 Jul 2019]. Disponible en: <https://www.ine.es/dyngs/INEbase/listaoperaciones.htm>
- [263] Gerber JS, Prasad PA, Fiks AG, Localio AR, Grundmeier RW, Bell LM *et al.* Effect of an outpatient antimicrobial stewardship intervention on broad-spectrum antibiotic prescribing by primary care pediatricians: a randomized trial. *JAMA* 2013; 309(22):2345-52.
- [264] Nash DR, Harman J, Wald ER, Kelleher KJ. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156(11):1114-19.
- [265] Base de Datos Clínicos de Atención Primaria – BDCAP. Ministerio de sanidad. [Internet]. [Consultado 3 Jul 2019]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SIAP/home>.
- [266] Gerber JS. Improving outpatient antibiotic prescribing: another nudge in the right direction. *JAMA* 2016 ;315(6):558-59.
- [267] Piñeiro Pérez R, Calvo Rey C, Medina Claros AF, Bravo Acuña J, Cabrera García L, Fernández-Llamazares CM *et al.* Uso empírico de antibióticos en niños en España. Resultados de una Encuesta Pediátrica Nacional 2012 (Estudio ABES). *An Pediatr (Barc)* 2013; 79(1):32-41.
- [268] Zheng X, Lee S, Selvarangan R, Qin X, Tang YW, Stiles J *et al.* Macrolide-Resistant *M. pneumoniae*, United States. *Emerg Infect Dis* 2015; 21:1470-2.
- [269] Diaz MH, Benitez AJ, Cross KE, Hicks LA, Kutty P, Bramley AM *et al.* Molecular Detection and Characterization of *M. pneumoniae* Among Patients Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia in the United States. *Open Forum Infect Dis* 2015; 16;2(3): ofv106.
- [270] Perez Trallero E, Fernandez-Mazarrasa C, García-Rey C, Bouza E, Aguilar L, Gracia de lomas J *et al.* Antimicrobial susceptibilities of 1684 *Streptococcus pneumoniae* e and 2039 *Streptococcus pyogenes* isolates and their ecological relationships: Results of a 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45(12): 3334-3340.