



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Estudio del valor predictivo de gravedad
de la proteína c-reactiva en bronquiolitis
aguda**

Alumno: Julia Dorda Fernández

Tutor: Javier González de Dios

Co-tutora: Marta González Lorenzo

Curso: 2018-2019

INDICE:

I.	ASPECTOS PRELIMINARES	
	• Resumen, palabras Clave.....	3
	• Abstract, key words.....	4
	• Abreviaturas.....	5
II.	CUERPO DEL TFM	
	A. INTRODUCCIÓN: ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN	6
	B. HIPÓTESIS.....	8
	C. OBJETIVOS.....	8
	D. METODOLOGÍA.....	8
	1. Diseño	
	2. Población del estudio	
	3. Variables	
	4. Recogida de datos	
	5. Análisis estadístico	
	6. Limitaciones y dificultades	
	E. PLAN DE TRABAJO.....	11
	F. ASPECTOS ÉTICOS.....	11
	G. RESULTADOS.....	12
	H. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS.....	21
	I. CONCLUSIONES.....	23
	J. PRESUPUESTO.....	23
III.	BIBLIOGRAFÍA.....	24
IV.	ANEXOS.....	25

Palabras clave: bronquiolitis vírica, PCR, pronóstico, gravedad, UCIP, ventilación mecánica.

Resumen

Introducción: la bronquiolitis aguda (BA) es la causa más frecuente de ingreso en lactantes. Hasta un 11% precisarán ingreso en UCIP por fallo respiratorio.

Objetivos: estudiar la proteína c-reactiva (PCR) como marcador predictivo de gravedad en la BA, encontrar un punto de corte que se asocie con mayor riesgo de precisar ventilación mecánica invasiva (VMI) y relacionarlo con distintas variables.

Material y métodos: estudio retrospectivo de todos los lactantes con BA (n= 92) ingresados en UCIP del Hospital General de Alicante durante cinco temporadas. Se comparó la PCR con un grupo control de 92 BA ingresados en Sección de Lactantes. En el grupo de UCIP se realizó una tabla de contingencia para VMI y PCR con distintos puntos de corte (3, 5 y 6 mg/dl) y se calcularon los cocientes de probabilidad (CP). Se estudió la asociación del punto de corte obtenido con la necesidad de VMI, ventilación no invasiva (VNI), días de ventilación, días de estancia en UCIP y hospitalaria total y coinfección bacteriana al ingreso.

Resultados: se obtuvieron diferencias significativas entre ambas medias/medianas (3,83/2,96 mg/dl en grupo UCIP y 1,55/1 mg/dl en grupo Lactantes, p 0,00). El mejor punto de corte encontrado de PCR y asociación con VMI fue 5 mg/dl, con un CP+ de 9,63 (IC95% 1,36 a 67,94). Se estableció relación entre dicho punto de corte y mayor necesidad de VMI (p 0,002), más días de estancia en UCIP (p 0,005) e infección bacteriana al ingreso (p 0,010),

Conclusiones: un valor PCR ≥ 5 mg/dl en UCIP es un marcador predictivo de mayor necesidad de VMI y peor evolución.

Keywords: bronchiolitis viral, CRP, prognosis, severity, PICU, mechanical ventilation.

Abstract

Introduction: acute bronchiolitis (BA) is the most common cause of hospital admission in infants. Up to 11% will need admission to UCIP due to respiratory failure.

Objectives: to investigate c-reactive protein (CRP) as a predictive marker of severity in BA, to find a cutoff point associated with a higher risk of requiring invasive mechanical ventilation (IMV) and to relate it to different variables.

Material and methods: we performed a retrospective study of all infants with BA (n= 92) admitted to UCIP of the HGUA over the course of five seasons. CRP was compared with a control group of 92 BA admitted to the Infant Unit. In the UCIP group, we constructed a contingency table between IMV and different cut-off points for CRP (3, 5 and 6 mg/dl) and likelihood ratios of the test were calculated. The following factors were studied: the association of the obtained cut-off point with the need for IMV, non-invasive mechanical ventilation (NIV), days of ventilation, length of stay in UCIP and total hospital and bacterial coinfection on admission.

Results: significant differences were obtained between both means/medians (3,83/2.96 mg/dl in the UCIP group and 1,55/1 mg/dl in the infant group, p 0.00). The best cut-off point found for CRP and association with IMV was 5 mg/dl, with a positive likelihood ratio of 9.63 (CI95% 1.36 to 67.94). A relationship between this cut-off point and a greater need for IMV (p 0.002), a longer stay in UCIP (p 0.005) and bacterial infection on admission (p 0.010) was established.

Conclusions: a CRP value of ≥ 5 mg/dl in UCIP is a predictive marker of greater need for VMI and worse evolution.

ABREVIATURAS

BA	Bronquiolitis aguda
CASPE	Critical Appraisal Skills Programme Español
CEIC	Comité de Ética e Investigación Clínica
CP	Cociente de probabilidad
HGUA	Hospital General Universitario de Alicante
LR	Likelihood Ratio
PCR	Proteína c-reactiva
UCIP	Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
VMI	Ventilación Mecánica Invasiva
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
VRS	Virus Respiratorio Sincitial

A. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

- **Justificación del interés científico del tema elegido objeto de trabajo:**

La bronquiolitis aguda (BA) es una enfermedad muy prevalente en la infancia y se trata de la causa más frecuente de ingreso en menores de dos años. El virus respiratorio sincitial (VRS) es el principal agente causal, aunque pueden estar implicados otros virus. En nuestro medio, la mayoría de las infecciones ocurren en época epidémica (final de otoño-invierno). La definición más aceptada es la que describe la bronquiolitis como el primer episodio agudo de dificultad respiratoria, precedido por un cuadro catarral de vías altas, que afecta a niños menores de dos años. La mayoría de las BA son autolimitadas, persistiendo los síntomas entre 3 –7 días, y pueden ser manejadas en domicilio con medidas sintomáticas. Algunos pacientes ingresarán para administración de oxígeno suplementario, aspiración de secreciones, nutrición parenteral y otras medidas de soporte. La frecuencia de ingreso hospitalario, en nuestro país, se estima hasta un 3,5%. El porcentaje aumenta si se trata de niños con factores de riesgo (prematuridad, displasia broncopulmonar, enfermedad pulmonar crónica y cardiopatías congénitas) ⁽¹⁾. Excepcionalmente, los pacientes con BA pueden presentar fallo respiratorio y precisar asistencia respiratoria, y hay estudios que demuestran ingreso hasta un 11% de los mismos en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) ⁽²⁾.

No existe mucho consenso en cuanto al diagnóstico y manejo de la BA, aunque disponemos de diversas guías de práctica clínica que nos pueden ayudar en la toma de decisiones. El diagnóstico es fundamentalmente clínico, pudiendo determinarse el VRS como agente causante tras extracción de muestra respiratoria por aspirado nasofaríngeo. La realización de otras pruebas complementarias tales como analítica sanguínea o radiografía de tórax no están recomendadas de manera sistemática, ya que el riesgo de sobreinfección bacteriana coincidente es bajo ⁽³⁾. Sabemos que los principales factores de riesgo de ingreso por BA son los anteriormente descritos y tener una edad inferior a 3-6 meses en época epidémica. La coinfección vírica y/o bacteriana podrían aumentar la gravedad del cuadro.

Disponemos de numerosas escalas para establecer la gravedad inicial de la BA que determinarán la necesidad inicial de ingreso hospitalario, pero ninguna ha demostrado ser más válida como para recomendar su aplicación preferente en la práctica clínica

4,5). Es difícil, por tanto, predecir el pronóstico de un niño con BA, sobre todo una vez que precisa ingreso en UCIP, y aún más si precisará de ventilación mecánica invasiva (VMI), verdadera piedra angular en la atención crítica de esta patología ⁽⁶⁾.

Por otra parte, la proteína c reactiva (PCR) es la principal proteína que se produce en la fase aguda de inflamación. Aunque su elevación se suele dar en casos de infecciones bacterianas, también puede ocurrir en infecciones víricas, como la infección respiratoria causadas por virus (adenovirus, VRS y otros), al generar una respuesta inflamatoria similar a la bacteriana.

- **Identificación de las hipótesis de partida**

En base a la experiencia clínica, nos surge la pregunta de investigación de si en lactantes con BA el valor de la PCR puede ser un marcador predictivo de gravedad de BA y, concretamente, de necesidad de VMI. De esta manera, podríamos disponer de una herramienta analítica de apoyo para mejorar la predicción de evolución del paciente con BA.

Datos preliminares fundamentados en la experiencia clínica de los pacientes ingresados en UCIP en nuestro hospital en las últimas 5 temporadas de BA parecen indicar que un valor elevado de PCR en los primeros 3 días de ingreso, al que llamaremos PCR-i, se podría asociar a la necesidad de VMI. Nos proponemos analizar la cifra de PCR-i a partir de la cual se asocia a la necesidad de VMI y compararlos con un grupo control de niños ingresados con BA en la sección de Lactantes de nuestro Servicio de Pediatría.

En nuestra revisión bibliográfica, solo hemos encontrado un artículo que se plantea el uso de la PCR al ingreso con la gravedad y el pronóstico de la BA ⁽⁷⁾, en el que se concluye que encuentran asociación, pero que aún se necesitan más estudios. Lo que sí han demostrado los estudios es que el aumento de PCR se asocia a la coinfección bacteriana ⁽⁸⁾.

B. HIPÓTESIS

Un valor de PCR-i elevado es un marcador predictivo de mal pronóstico en la BA en niños ingresados en UCIP, pudiendo ser un valor discriminativo para la necesidad de VMI.

C. OBJETIVOS

- **Objetivo principal:** estudiar el valor de PCR-i como marcador predictivo de gravedad en lactantes con BA y si es posible encontrar un valor de PCR que se asocie con mayor riesgo de precisar VMI.
- **Objetivos secundarios:** estudiar si ese punto de corte de PCR-i se asocia a 1) más días de ventilación, 2) más días de estancia en UCIP y estancia hospitalaria total y 3) mayor frecuencia de infección bacteriana.

D. METODOLOGÍA

1. Diseño del estudio

Estudio observacional retrospectivo sobre la prueba diagnóstica PCR en dos poblaciones: un grupo índice (lactantes menores de 24 meses ingresados en UCIP con BA) y un grupo control (lactantes menores de 24 meses ingresados en planta de lactantes con BA), en el periodo de noviembre 2014 a enero 2019 en el Hospital General Universitario de Alicante (HGUA).

- **Variable principal:** valor de la prueba diagnóstica en estudio, concretamente el valor de la PCR-i (PCR máxima en los tres primeros días de ingreso) en niños con BA ingresados en UCIP.
- **Variables secundarias:** evolución clínica de los niños con BA ingresados en UCIP en cuanto al soporte respiratorio que precisaron, días de estancia e infecciones bacterianas concomitantes al ingreso.

2. Población del estudio

Población analizada. Dispondremos de dos grupos: el grupo índice del estudio (pacientes ingresados con diagnóstico de BA en UCIP) y el grupo control (una muestra seleccionada de los pacientes con diagnóstico de BA ingresados en la Sección de Lactantes). Se registraron todos los pacientes ingresados en UCIP con

diagnóstico de BA en el periodo temporal a estudio: en total 92 pacientes. La selección control de pacientes con BA ingresados en Lactantes se realizará durante el periodo de 5 años (2014, 2015, 2016, 2017, 2018). Para disponer de una muestra con una relación 1:1 respecto a los pacientes con BA ingresados en UCIP se elegirán los 19 primeros pacientes con BA ingresados cada año que dispongan de PCR entre sus analíticas de control y durante los 5 años de estudio.

Ámbito: HGUA, sección de UCIP y planta de Lactantes.

Periodo de tiempo: noviembre 2014 a enero 2019 (cinco temporadas de BA).

Criterios de inclusión:

- Grupo índice de UCIP: lactantes menores de 24 meses ingresados en UCIP en el HGUA durante los años 2014 a 2018, ambos inclusive, con diagnóstico de BA (primer episodio), con determinación de PCR sanguínea en los tres primeros días de ingreso.
- Grupo control de Sección de Lactantes: lactantes menores de 24 meses ingresados en la planta de lactantes en el HGUA en el periodo anteriormente descrito, con diagnóstico de BA (primer episodio), con determinación de PCR sanguínea en los tres primeros días de ingreso.

Criterios de exclusión: los neonatos hasta un mes de vida con BA se excluyen de este estudio, ya que se encontrarían ingresados tanto en la Sección de Neonatos como en la UCI neonatal.

3. Variables del estudio

- En la población de UCIP se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, procedencia, positividad o negatividad de VRS, necesidad de VMI o VNI exclusiva, días de VMI y VNI, coinfección bacteriana al ingreso, días de estancia en UCI, días de estancia hospitalaria totales, PCR-i y catéter venoso central
- En la población de control de Sección de Lactantes se recogieron las variables de sexo, edad, necesidad de oxígeno (no, gafas nasales, oxigenoterapia de alto flujo), positividad o negatividad de VRS y PCR.

Se adjunta hoja de recogida de datos en Anexo 1.

4. Recogida de datos

Se llevó a cabo la recogida de datos procedente de los programas informáticos en los que se encuentra la historia clínica de los pacientes del estudio: MIZAR y ORION-CLINIC. Se asignó un número de caso a cada paciente evaluado para anonimizar los datos y se recogieron de forma anónima en una tabla Excel inicialmente. Posteriormente se exportó la base de datos al programa estadístico SPSS, mediante el cual se llevó a cabo el análisis estadístico.

5. Aspectos estadísticos

Los cálculos estadísticos se realizaron a través del programa SPSS. Se estimaron la media, la mediana, el rango y la desviación estándar para las variables cuantitativas y las frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas. Para analizar la normalidad de las variables continuas se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov y posteriormente para comparar las medias o medianas de dichas variables se utilizó la prueba de t de Student; para comprobar asociación entre las variables categóricas dicotómicas se utilizó la prueba de X^2 aplicando la corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher cuando fue necesaria.

Para el estudio de la PCR como prueba diagnóstica se utilizaron los indicadores de validez (sensibilidad y especificidad) y seguridad (VPP y VPN) de la PCR (con distintos puntos de corte). Se calcularon con ayuda de la calculadora diagnóstico de CASPE (Critical Appraisal Skills Programme Español) elaborando tablas de contingencia 2 x 2, considerando como valor de referencia la necesidad de VMI en lactantes menores de 24 meses con BA. También se realizaron los cálculos de los siguientes indicadores: Ppost+, Ppos, los cocientes de probabilidad (CP+ y CP-). De todos los estimadores se estimó la precisión por medio del intervalo de confianza al 95% (IC95%).

6. Limitaciones del estudio.

- La decisión de utilizar VMI en un paciente con BA grave es una indicación fundamentada en criterios clínico-analíticos que no puede ser homogénea en el intervalo de estudio y entre los diferentes profesionales, aunque se estiman las condiciones de la práctica clínica habitual.

- Las limitaciones propias de un estudio retrospectivo, de forma que disponemos de los datos reflejados en la historia clínica en dicho momento, sin poder por tanto analizar algunas variables que se encontraban incompletas o mal recogidas en su momento.
- Escaso tamaño muestral: con respecto al grupo principal, aunque hemos analizado todos los pacientes que ingresaron en UCIP de nuestro hospital con diagnóstico de BA en cinco temporadas, solo disponemos de 92 pacientes. A este tamaño muestral cabe añadir que se trata de un estudio unicéntrico.
- Sesgo de selección: en el grupo control: como la realización de una analítica sanguínea en pacientes con BA leve-moderada ingresados en Sección de Lactantes no está recomendada de rutina, no se ha podido establecer un método aleatorio, sino que se han elegido aquellos que disponían algún valor de PCR en su ingreso.

E. PLAN DE TRABAJO

- 1) Febrero 2019: inicio del trabajo, con elaboración del proyecto y solicitud de exención de consentimiento informado al comité de ética del hospital.
- 2) Marzo 2019: recogida de datos de planta de lactantes y de UCIP.
- 3) Abril 2019: análisis estadístico.
- 4) Mayo 2019: redacción del trabajo fin de máster.

Distribución de las tareas:

- Investigador principal: Julia Dorda Fernández llevará a cabo el proyecto en su totalidad, con ayuda de los tutores.
- Tutores: Marta González Lorenzo ayudará a la recogida de datos de la población de UCIP. Javier González de Dios ayudará a elaboración del proyecto, análisis estadístico y posterior interpretación de los resultados, con corrección de la redacción del trabajo.

F. ASPECTOS ÉTICOS

Este proyecto de investigación ha sido evaluado por el Comité de ética e investigación clínica (CEIC) del Hospital General de Alicante y ha sido aprobado para la exención de consentimiento informado para realizar este estudio.

G. RESULTADOS

- **Análisis descriptivo de la muestra, población UCIP:**

Durante el periodo de estudio ingresaron 92 bronquiolitis en UCIP, con los datos epidemiológicos expuestos en la tabla 1.

En la distribución por edad la mayoría de los pacientes tenían menos de 12 meses (94,6%) y más de la mitad (58,7%) eran menores de 3 meses. Existió un leve predominio de niñas (53,3%). El origen del ingreso se distribuyó casi equitativamente entre pacientes intrahospitalarios (52,2%, la mitad de urgencias y la mitad de hospitalización) y extrahospitalarios (47,8%, de los diferentes hospitales públicos y privados de la provincia de Alicante). En el 80,4% de los pacientes se aisló VRS.

Casi el 70% de las BA ingresadas en UCIP precisaron VMI, mientras que 28,3% precisaron VNI exclusiva. La media de días de VMI fue de 7,63 (DE 5,4), con un mínimo de 1 día y un máximo de 27. El tiempo medio de VNI fue de 2,43 días (DE 1,64), con un mínimo de 1 día y un máximo de 7.

En cuanto a las infecciones bacterianas al ingreso, solo un 13% asoció alguna, siendo el *Haemophilus Influenzae* la coinfección más frecuente (4 casos), seguido de *Moraxella catharralis* (3 casos) y *Mycoplasma pneumoniae* (2 casos).

A cuatro de cada cinco pacientes se les aplicó catéter venoso central, en el 58,7% por vía yugular y en el 23,9% por vía femoral.

Con respecto a la estancia en UCI, la media de días fue de 8,73 (DE 5,99), con un intervalo entre 1 y 34 días. La estancia hospitalaria global media fue de 13,61 días (DE 7,06), con un intervalo entre 1 y 38 días.

El valor de PCR-i fue de 3,83 (DE 3,60), con un intervalo entre 0,03 y 20 mg/dl y con esta distribución: PCR < 2 en el 38% de los casos, PCR 2-5 en el 37%, PCR 5-10 en el 20,7% y PCR > 10 en el 4,3%.

Tabla 1. Datos generales de la población de bronquiolitis ingresada en UCIP.

Muestra	N	92
Sexo	Niños	43 (46,7%)
	Niñas	49 (53,3%)
Edad (meses)	<3	54 (58,7%)
	3-6	15 (16,3%)
	6-12	18 (19,6%)
	>12	5 (5,4%)
	Media	4,18
	DE	4,98
Origen	Urgencias HGUA	24 (26,1%)
	Planta Lactantes HGUA	24 (26,1%)
	Elda	12 (13%)
	Villajoyosa	9 (9,8%)
	San Juan	8 (8,7%)
	Torrevieja	4 (4,3%)
	VistaHermosa	2 (2,2%)
	Alcoy	2 (2,2%)
	Orihuela	2 (2,2%)
	Vinalopó	2 (2,2%)
	Levante	1 (1,1%)
	Medimar	1 (1,1%)
	Elche	1 (1,1%)
VRS positivo	N	74 (80,4%)
Necesidad de ventilación	VMI	64 (69,6%)
	VNI	26 (28,3%)

Días de ventilación	VMI	
	Media	7,63
	Mediana	7
	DE	5,4
	Rango, máx, mín.	27 (1-27)
	VNI	
	Media	2,43
	Mediana	2
	DE	1,64
Rango, máx, mín.	6 (1-7)	
Infección bacteriana al ingreso	N	12 (13,04%)
	Haemophilus Influenzae	4
	Moraxella catharralis	3
	Mycoplasma neumoniae	2
	Neumococo	1
	Bordetella pertussis	1
	Enterococo faecalis	1
Días estancia en UCI	Media	8,73
	Mediana	8
	DE	5,99
	Rango, máx, mín.	33 (1-34)
Días estancia hospitalaria total	Media	13,61
	Mediana	13
	DE	7,06
	Rango, máx, mín.	37 (1-38)
PCR-i	Media	3,83
	Mediana	2,96
	DE	3,60

	Rango, máx, mín.	19,97 (0,03-20)
	PCR <2	35 (38%)
	PCR 2-5	34 (37%)
	PCR 5-10	19 (20,7%)
	PCR>10	4 (4,3%)
CVC	No	16 (17,4%)
	Yugular	54 (58,7%)
	Femoral	22 (23,9%)
CVC: catéter venoso central; DE: desviación estándar; PCR-i: proteína c-reactiva al ingreso; UCI: unidad de cuidados intensivos; VNI: ventilación no invasiva; VMI: ventilación mecánica invasiva; VRS: virus respiratorio sincitial.		

- **Análisis descriptivo de grupo control, muestra Sección de Lactantes.**

Seleccionamos un grupo control de pacientes ingresados en la Sección de Lactantes en el periodo anteriormente descrito, con una relación 1:1, y, por tanto, con una muestra de 92 lactantes con BA leve-moderada (se entiende que los pacientes ingresados en UCIP son BA graves) (tabla 2).

En la distribución por edad, el 60% tenía una edad inferior a 3 meses, un cuarto entre 3 y 6 meses y los restantes entre 6 y 12; no se seleccionó ningún caso mayor de 12 meses. Existe un leve predominio de niñas (52,2%). Un 64,1% de estos niños no necesitaron ningún tipo de oxígeno suplementario, mientras que un 27,2% necesitó gafas nasales y un 8,7% de ellos oxigenoterapia de alto flujo. El VRS fue positivo en casi la mitad de los casos.

El valor de PCR fue de 1,55 (DE 1,49), con un intervalo entre 0,03 y 6 mg/dl y con esta distribución: PCR < 2 en el 70,7% de los casos, PCR 2-5 en el 23,9%, PCR 5-10 en el 5,4% y PCR > 10 en ningún caso.

Tabla 2. Datos generales de la población de bronquiolitis ingresada en planta de lactantes.

Muestra	N	92
Sexo	Niños	44 (47,8%)
	Niñas	48 (52,2%)
Edad (meses)	<3	55 (59,8%)
	3-6	23 (25%)
	6-12	14 (15,2%)
	>12	0
	Media	3,12
	DE	2,66
Necesidad de oxígeno	No	59 (64,1%)
	Gafas nasales	25 (27,2%)
	OAF	8 (8,7%)
VRS	Si	45 (48,9%)
	No	40 (43,5%)
	Desc	7 (7,6%)
PCR (mg/dl)	Media	1,55
	Mediana	1
	DE	1,49
	Rango, máx, mín.	5,97 (0,03-6)
	PCR < 2	65 (70,7%)
	PCR 2-5	22 (23,9%)
	PCR 5-10	5 (5,4)
	PCR>10	0

Desc: desconocido; DE: desviación estándar; OAF: oxigenoterapia de alto flujo; PCR: proteína c-reactiva; VRS: virus respiratorio sincitial.

- **Comparación del nivel de PCR entre ambos grupos**

En las tablas 1 y 2 se han referido los valores de PCR (media, mediana e intervalos) en el grupo de UCIP (BA graves) y en el grupo control de ingresados en Sección de Lactantes (BA leve-moderadas). En la tabla 3 se comparan estadísticamente estos valores. Previa a la comparación se procedió a comprobar la normalidad de las variables con la prueba de Kolgomorov y con la distribución en el histograma: observamos que la PCR en ambos grupos no seguía una distribución normal (figuras 1 y 2). Por tanto, se compararon las medianas, que fueron 2,96 mg/dl en el grupo de UCIP y 1 mg/dl en el grupo control de la Sección de Lactantes. Realizamos la T de student para pruebas no paramétricas y se rechazó la hipótesis nula, encontrando diferencias significativas entre ambas medianas con una p 0,000.

Tabla 3. Comparación PCR	PCR LACTANTES	PCR-i UCI
N	92	92
Media	1,55	3,83
DE:	1,49	3,60
Rango, máx, mín	5,97 (0,03-6)	19,97 (0,03-20)
Mediana	1,00	2,96
Nivel de significación estadística	P 0,000	
DE: desviación estándar; PCR: proteína c-reactiva.		

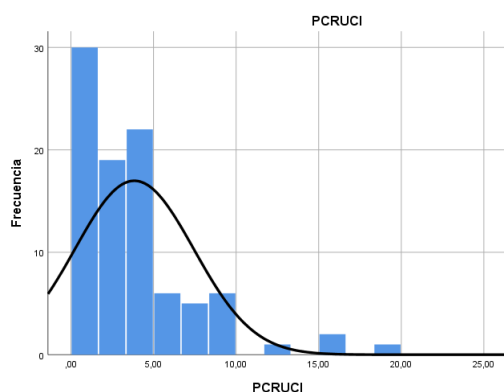


Figura 1. Histograma de frecuencia de PCR en la población de UCI

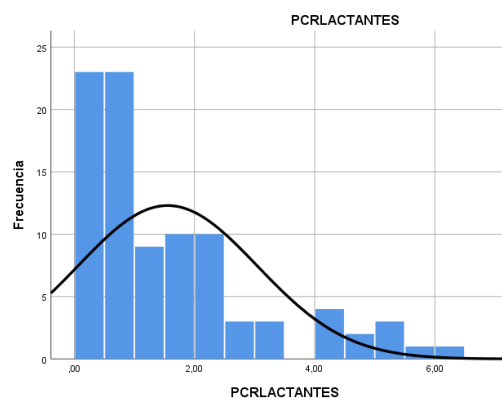


Figura 2. Histograma de frecuencia de PCR en la población de lactantes

- **Relación entre valor de PCR-i y necesidad de VMI**

Se analizaron los valores de la prueba diagnóstica PCR a distintos puntos de corte y su posible valor predictivo de asociación con la necesidad de VMI. A la vista de la distribución de los valores de PCR-i en los pacientes ingresados en UCIP se textaron los puntos de corte de PCR 3, 5 y 6 mg/dl.

- Para el punto de corte de 3 (PCR < 3 frente PCR ≥ 3 mg/dl) se obtuvo un CP+ de 1,80 (IC95% 1,01 a 3,20) y un CP- de 0,62 (IC 95% 0,44 a 0,88).
- Para el punto de corte de 5 (PCR < 5 frente PCR ≥ 5 mg/dl) se obtuvo un CP+ de 9,63 (IC95% 1,36 a 67,,94) y un CP- de 0,68 (IC95% 0,56 a 0,83)
- Para el punto de corte de 6 (PCR < 6 frente PCR ≥ 6 mg/dl) no se pudo calcular el CP+ al tener un valor numérico de cero en una casilla (ausencia de VMI en PCR ≥ 6 mg/dl. Se obtuvo un CP- de 0,72 (IC 95% de 0,62 a 0,84).

Según estos resultados, nuestro mejor punto de corte fue PCR 5 mg/dl, cuya tabla 2 x 2 se expone en la tabla 4 y los diferentes indicadores de la prueba diagnóstica (sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, CP+, CP-, Ppre, Pos+ y Ppos-) se exponen en la tabla 5.

Tabla 4. Valoración de prueba diagnóstica para PCR ≥ 5 mg/dl y VMI

	VMI SÍ (prueba de referencia positiva)	VMI NO (prueba de referencia negativa)	
PCR ≥ 5	22	1	23
PCR <5	42	27	69
	64	28	92
PCR: proteína c-reactiva, VMI: ventilación mecánica invasiva.			

Tabla 5. Resultados de valoración de prueba diagnóstica para PCR \geq 5 mg/dl y VMI		
		IC 95%
Sensibilidad	34,4 %	23,9 % a 46,6 %
Especificidad	96,4 %	82,3 % a 99,4 %
VPP	95,7 %	79 % a 99,2 %
VPN	39,1%	28,5 % a 50,9 %
CP+	9,63	1,36 a 67,94
CP-	0,68	0,56 a 0,83
Ppre	69,6 %	
Ppos+	96,1 %	79,7 % a 99,4 %
Ppos-	63,6 %	51,8 % a 74,0 %
CP: cociente de probabilidad; OR: odds ratio Ppre: probabilidad preprueba, Ppos: probabilidad postprueba; VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.		

- **Correlación entre punto de corte de PCR con variables recogidas.**

Para finalizar el estudio, se procedió a comprobar la asociación entre el punto de corte de PCR-i de 5 mg/dl con cada una de las variables.

- Variables cualitativas:

Con respecto a la VMI, hubo 22 casos con PCR \geq 5 y solo 1 con PCR $<$ 5, siendo las diferencias estadísticamente significativas, con una p 0,002. En cuanto a la VNI exclusiva, hubo 1 caso con PCR \geq 5 y 25 con PCR $<$ 5, obteniendo una p de 0,003.

Analizando la asociación con infecciones bacterianas al ingreso, se detectaron 7 casos con PCR \geq 5 y 6 con PCR $<$ 5, encontrando diferencias estadísticamente significativas (p 0,010).

No se encontraron diferencias estadísticas en cuanto a la positividad del VRS, la edad y el sexo.

- Variables cuantitativas:

Los valores relacionados con días de VMI, VNI, estancia en UCI y hospitalaria total no siguen una distribución normal. Se encontraron diferencias significativas con días de VNI: la mediana en PCR <5 mg/dl fue de 2 días y en PCR \geq 5 fue de 1 (p 0,017). También se encontró significación estadística en los días de estancia en UCI: la mediana en PCR <5 mg/dl fue de 7 días y en PCR \geq 5 fue de 10 (p 0,005), No se encontraron diferencias significativas en los días de VMI ni en de días de estancia hospitalaria total.

Tabla 6. Correlación entre punto de corte de PCR -i 5 mg/dl con variables

PCR-i		< 5 mg/dl	\geq 5 mg/dl	P valor
Sexo	Niño	36	13	0,717
	Niña	33	10	
Edad	< 6m	51	18	0,786
	\geq 6m	18	5	
Origen	Intrahospitalario	33	15	0,037
	Extrahospitalario	35	5	
VRS positivo		18	56	0,762
VMI SÍ		1	22	0,002
VNI SÍ		25	1	0,003
Días VMI (mediana)		6,00	8,00	0,327
Días VNI (mediana)		2,00	1,00	0,017
Infección bacteriana al ingreso		6	7	0,010
Días UCI (mediana)		7,00	10,00	0,005
Días TOTALES				

(mediana)	12	14	0,276
UCI: unidad de cuidados intensivos; VMI: ventilación mecánica invasiva, VNI: ventilación no invasiva, VRS: virus respiratorio sincitial.			

H. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS

La comparación entre valores de PCR entre ambos grupos confirma las diferencias significativas entre las medianas de PCR de ambos grupos (2,96 mg/dl en el grupo de UCIP y 1 mg/dl en el grupo control de ingresados en Sección de Lactantes), algo que refleja la plausibilidad biológica de los pacientes: en UCIP ingresan las BA graves y en la Sección de Lactantes se mantienen aquellos pacientes con BA moderadas o BA leves con factores de riesgo, especialmente los menores de 3 meses.

Para los pacientes con BA ingresados en UCIP (nuestra población de interés) se obtuvo que el punto de corte de PCR-i de 5 mg/dl era el que mejor precedía la necesidad de VMI, con un CP+ o LR+ (likelihood ratio) de 9,63 (IC95% 1,36 a 67,94), lo cual indica que hay 9,63 veces más probabilidad de que el niño tenga necesidad de VMI con una PCR \geq 5 mg/dl que con una PCR $<$ 5 mg/dl, si bien con escasa precisión – y con un CP- o LR- de 0,68 (IC95% 0,56 a 0,83).

Teniendo en cuenta la interpretación de los CP⁽⁹⁾ según el Evidence Based Medicine Group reflejados en la tabla 7, el CP+ obtenido generará cambios moderados en la probabilidad de que un paciente con PCR \geq 5 precise VMI, mientras que el CP- es insignificante respecto a poder determinar que no precise VMI. Y ello se demuestra por los cambios que surgen en la probabilidad preprueba estimada y las probabilidades postpruebas (positiva o negativa) obtenidas. Pongamos unos ejemplos:

- En nuestra muestra (lactantes en UCIP) la probabilidad preprueba de precisar VMI es de un 69,6 %, pero con el punto de corte utilizado de PCR 5, la probabilidad postprueba + es de 96,1 % (IC95% 79,7 % a 99,4 %), un cambio moderado, mientras que la probabilidad postprueba - es de 63,6 % (IC95% 51,8 % a 74,0 %), un cambio insignificante.

- Si estimáramos una probabilidad preprueba en la población general de un 10% de precisar VMI, la probabilidad postprueba + sería de 51,7 % (IC95% 32,5 % a 70,3

%), un cambio moderado, mientras que la probabilidad postprueba - sería de 7 % (IC95% 3% a 15,6% %), un cambio insignificante.

- Y si estimáramos una probabilidad preprueba menor, por ejemplo, de un 5% de precisar VMI, la probabilidad postprueba + sería de 33,6 % (IC95% 17,9 a 54 %), un cambio moderado, mientras que la probabilidad postprueba - sería de 3,5 % (IC95% 1,1% a 10,8% %), un cambio insignificante.

Tabla 7. Interpretación de los cocientes de probabilidad	
Valor	Interpretación
CP+ >10 ó CP- <0,1	generan cambios amplios y a menudo concluyentes desde una probabilidad preprueba hasta una probabilidad postprueba
CP+ 5-10 y CP- 0,1-0,2	generan cambios moderados desde la probabilidad preprueba hasta la probabilidad postprueba
CP+ 2-5 y CP- 0,5-0,2	generan cambios pequeños (pero en ocasiones importantes) de la probabilidad
CP+ 1-2 y CP- 0,5-1	alteran la probabilidad en un grado insignificante (y rara vez importante)
CP: cociente de probabilidad.	

Posteriormente, cuando analizamos este punto de corte de PCR-i 5 con la necesidad de asistencia respiratoria, confirmamos, como era de esperar que PCR ≥ 5 mg/dl se asocia con mayor necesidad de VMI y PCR < 5 mg/dl con mayor necesidad de VNI. Sin embargo, no encontramos diferencias entre valor de PCR y los días de VMI ni los días de estancia total hospitalaria, ya que en la evolución de un paciente intubado que se encuentra en UCIP intervienen otros factores como las infecciones nosocomiales, que nosotros no estamos analizando.

Se encontró también que había diferencias entre la infección bacteriana al ingreso y PCR ≥ 5 mg/dl, como está descrito en la bibliografía, aunque no podemos

atribuir únicamente el aumento de PCR a la infección bacteriana. Es interesante que encontremos asociación entre el aumento de PCR (≥ 5 mg/dl) y los días de estancia en UCIP, lo cual apoyaría nuestra hipótesis inicial.

Los resultados nos apoyan en nuestra hipótesis inicial para poder utilizar el valor de PCR al ingreso en UCIP en lactantes con BA como un marcador predictivo de gravedad de su BA y la posible necesidad de VMI: es decir, la PCR-i nos podría servir como una herramienta analítica de apoyo para mejorar la predicción de evolución del paciente con BA. Siempre deberíamos tener en cuenta que la decisión de utilizar VMI en un paciente con BA grave está fundamentada en criterios clínicos y analíticos-gasométricos que no puede ser homogénea en el intervalo de estudio y entre los diferentes profesionales, aunque se estiman las condiciones de la práctica clínica habitual.

I. CONCLUSIONES

1. Los lactantes ingresados con BA leve-moderada no precisan estudio de PCR de rutina, tal como aconsejan las guías de práctica clínica de manejo de esta entidad.
2. En los lactantes ingresados con BA en UCIP el valor de la PCR puede ayudar al manejo del paciente. Un valor de PCR ≥ 5 mg/dl durante los tres primeros días de ingreso es un marcador predictivo de mal pronóstico en la BA, pudiendo servir de apoyo para discriminar aquellos que pueden llegar a precisar VMI. Además, también podría servir como ayuda para informar a los padres al ingreso sobre una posible estancia más prolongada en la UCIP.

J. PRESUPUESTO

No se ha precisado de ningún presupuesto para llevar a cabo este estudio

III. BIBLIOGRAFÍA

1. González de Dios J, Ochoa Sangrador C; Grupo de revisión y panel de expertos de la Conferencia de Consenso del Proyecto aBREVIADO (BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y ADecuación). Conferencia de Consenso sobre bronquiolitis aguda (II): epidemiología de la bronquiolitis aguda. Revisión de la evidencia científica. *An Pediatr (Barc)*.2010;72:222.e1–222.e26
2. Flores González JC, Mayordomo Colunga J, Jordan I, Miras Veiga A, Montero-Valladares C, Olmedilla Jodar M et al. Prospective multicentre study on the epidemiology and current therapeutic management of severe bronchiolitis in Spain. *BioMed Res Int*. 2017:2565397.
3. González de Dios J, Ochoa Sangrador C; Grupo de revisión y panel de expertos de la Conferencia de Consenso del Proyecto aBREVIADO (BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y ADecuación). Conferencia de Consenso sobre BronquiolitisAguda (III): diagnóstico en la bronquiolitis aguda. Revisión de la evidencia científica. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:221.e1-221.e33.
4. Ramos Fernández JM, Cordón Martínez A, Galindo Zavala R, Urda Cardona A. Validación de una escala clínica de severidad de la bronquiolitis aguda. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 81:3-8.
5. Rodriguez Martinez CE, Sossa Briceño MP, Nino G. Systematic review of instruments aimed at evaluating the severity of bronchiolitis. *Paediatr Respir Rev*. 2018; 25:43-57.
6. Ramos Fernández JM, Moreno Pérez D, Gutiérrez Bedmar M. Predicción de la evolución de la bronquiolitis por virus respiratorio sincitial en lactantes menores de 6 meses. *Rev Esp Salud Pública*. 2017; 91: 1-8.
7. Costa S, Rocha R, Tavares M, Bonito-Vítor A, Guedes-Vaz L. C Reactive protein and disease severity in bronchiolitis. *Rev Port Pneumol*. 2009;15:55-65.
8. Fares M, Mourad S, Rajab M, Rifai N. The use of C-reactive protein in predicting bacterial co-Infection in children with bronchiolitis. *North Am J Med Sci* 2011; 3:152-156.

9. Ochoa Sangrador C. Aprender a entender e interpretar las pruebas diagnósticas. Herramientas y aplicaciones. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2015. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2015:255-263.



IV. ANEXOS

1. Hojas de recogida de datos

Hoja de recogida de datos UCI Pediátrica	
Nº caso	
Año	
Edad	En meses
Sexo	Masculino, femenino
Procedencia	Planta/Urgencias/Otro Hospital
VRS	Si/No
Confección bacteriana	
PCR primeros 3 días	Medida en mg/dl
Días de estancia UCI	
Días totales de estancia hospitalaria	
Soporte ventilatorio no invasivo	No, gafas nasales, oxigenoterapia de alto flujo, CPAP, BiPap
VMI	Si/No
Días de VMI	
CVC	No/femoral/yugular

Hoja de recogida de datos lactantes	
Nº caso	
Año	
Edad	En meses
Sexo	Masculino, femenino
VRS	Si/No.

Infección asociada	Neumonía, otitis media aguda...
PCR	Medida en mg/dl
Precisa oxígeno	No, gafas nasales, oxigenoterapia de alto flujo

2. Agradecimientos

Quería agradecer a las tres personas que me han ayudado a que este trabajo salga adelante. A Javier, mi tutor, por su paciencia y todo su tiempo. A mi co-tutora Marta González y a Mariano Esteban de UCI pediátrica por ser los padres de este proyecto y por haberme animado con esto desde el principio. Estoy muy agradecida y por ello aquí lo dejo constar.

