



# Contribución de la proteína C reactiva al diagnóstico etiológico presuntivo de la neumonía del niño

María Hortal,\* Miguel Estevan-Collazo,‡ Miguel Meny§

## Palabras clave:

Proteína C reactiva;  
neumonía, *S. pneumoniae*,  
radiografía de tórax.

## Key words:

*C-reactive protein*,  
*pneumonia*, *S. pneumoniae*,  
*chest X-ray*.

\* Basic Science Program, National University, Uruguay.

‡ Radiology Department, Children's Hospital, Ministry of Health, Uruguay.

§ Statistic Department, Montevideo Municipality, Uruguay.

Trabajo realizado en dos hospitales públicos y dos servicios de salud privados del área seleccionada (departamentos de Paysandú y Salto).

Correspondencia:  
María Hortal  
Hidalgos 532,  
Montevideo,  
CEP 11300, Uruguay.  
Tel: (598 2) 27102017  
E-mail: marujahortal@gmail.com

Recibido:  
30/01/2015  
Aceptado:  
12/03/2015

## RESUMEN

**Introducción:** La etiología de la neumonía del niño se logra conocer en bajo porcentaje de casos. Para subsanar ese problema, la Organización Mundial de la Salud recomendó la radiografía de tórax estandarizada como un marcador de la neumonía bacteriana. La vacuna conjugada neumocócica redujo la incidencia de las neumonías consolidantes, pero también redujo las neumonías no consolidantes. Por eso se propuso la proteína C reactiva (PCR) como marcador adicional. **Objetivo:** Determinar la frecuencia de niveles  $\geq 40$  mg/L de PCR asociados a neumonías de niños hospitalizados. **Métodos:** Historias clínicas de los niños hospitalizados por neumonía proporcionaron sus resultados de PCR y de interpretaciones radiográficas. Se consideraron significativos los niveles de PCR  $\geq 40$  mg/L. **Resultados:** Predominaron concentraciones elevadas de PCR asociadas con neumonías consolidantes, pero también niveles significativos se relacionaron con neumonías no consolidantes. Valores altos se registraron vinculados a neumonías neumocócicas y derrames pleurales. **Conclusión:** Los resultados de PCR asociados a las interpretaciones de las radiografías de tórax sugieren una posible etiología bacteriana o neumocócica. Un estudio prospectivo podría evaluar el potencial valor de ambos marcadores combinados para estimar la incidencia de las neumonías bacterianas del niño.

## ABSTRACT

**Introduction:** *Streptococcus pneumoniae* etiology is poorly defined in children's pneumonia. To overcome this problem, the World Health Organization recommended standardized chest radiograph interpretation as an epidemiological marker to provide a reasonable approach to bacterial pneumonia (presumed pneumococcal). Pneumococcal conjugate vaccine application reduced the incidence of consolidated pneumonias in hospitalized children, but a reduction was also recorded among non-consolidated pneumonias. Therefore, C-reactive protein (CRP) was proposed as an additional marker. **Objective:** To assess the frequency of CRP  $\geq 40$  mg/L associated with pneumonias among hospitalized children. **Methods:** Retrospective data abstracted from clinical reports provided C-reactive protein results and chest x-ray classifications. Significant cut off for CRP serum concentration was  $\geq 40$  mg/L. **Results:** Among patients with consolidated pneumonia, CRP high values predominated, but significant values were also associated with non-consolidated pneumonias. Pneumococcal pneumonias and pleural effusions showed high CRP levels. **Conclusion:** The recorded CRP results associated with chest X-ray interpretations point to a potential participation of *S. pneumoniae* in pediatric pneumonias. A prospective study is needed to further explore the potential contribution of both markers for bacterial pneumonia estimation.

## INTRODUCCIÓN

El diagnóstico etiológico de *Streptococcus pneumoniae* se logra en un bajo porcentaje de neumonías del niño. Por ese motivo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso la interpretación estandarizada de la radiografía de tórax como marcador epidemiológico que permita estimar la carga de enfermedad que representa la neumonía bacteriana para la infancia.<sup>1</sup> La interpretación estandarizada de la radiografía de tórax se empleó en Uruguay para calcular la incidencia de la neumonía

bacteriana en los niños, pre- y postaplicación de la vacuna conjugada neumocócica (VCN).<sup>2</sup> Cuatro años de vigilancia de base poblacional permitieron evaluar el impacto de la VCN7 y VCN13 en niños hospitalizados por neumonía.<sup>3</sup> Como era de esperar, luego de implementar la VCN, la incidencia de las neumonías consolidantes disminuyó, pero también se observó una reducción de la incidencia de las neumonías no consolidantes, de presumible etiología viral. Ese efecto de las VCN sobre las virosis respiratorias fue descrito por varios investigadores.<sup>4-5</sup> Es, por tanto, necesario admitir que el impacto de la

vacunación neumocócica sobrepasa los límites radiológicamente establecidos de neumonía consolidante presumiblemente neumocócica. Para dilucidar ese problema, se propuso a la proteína C reactiva (PCR) con niveles séricos  $\leq 40$  mg/L como un marcador complementario de la clasificación radiográfica. Por lo tanto, el objetivo de la presente nota es determinar la frecuencia de asociación de valores significativos de PCR con la neumonía consolidante y no consolidante en niños hospitalizados.

## MÉTODOS

En un área seleccionada del noroeste de Uruguay, luego de iniciada la vacunación con VCN (2008), cuatro años de vigilancia de base poblacional (2009-2012) permitieron estimar el impacto de la VCN en la hospitalización de niños con neumonía. Según el Censo Nacional de 2011, la población del área estudiada comprendía 228,002 habitantes, de los cuales 25.4% eran niños de cero a 14 años de edad. Eran elegibles los niños hospitalizados por una infección respiratoria aguda baja, a quienes se les indicaba una radiografía de tórax para confirmar una neumonía. Éstas fueron interpretadas por un radiólogo de referencia de acuerdo con el criterio de la OMS de neumonía alveolar (patrón consolidante) o derrame pleural, y neumonía con opacidades intersticiales perihiliares (patrón no consolidante). Las historias clínicas de los pacientes hospitalizados proporcionaron los datos retrospectivos de los niveles séricos de PCR y los resultados de las interpretaciones radiográficas. Las pruebas de laboratorio eran indicadas al ingreso de los pacientes, incluyendo PCR cuando correspondía. La determinación en suero de la PCR se realizó por nefelometría con reactivos Siemens (Alemania). Valores iguales o superiores a 40 mg/L se consideraron significativos. Los datos se registraron en Epi Info 2002 (CDC, Atlanta, Ga.). Los resultados se presentan en una tabla de contingencia. El estudio contó

con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación del Ministerio de Salud Pública.

## RESULTADOS

Según publicaciones postintroducción de las VCN, 2,697 pacientes resultaron elegibles, 1,267 con neumonía consolidante y 1,439 con neumonía no consolidante. La PCR se investigó en 926 (73.1%) pacientes con neumonía consolidante y 707 (49.4%) con neumonía no consolidante.

El *cuadro 1* presenta la totalidad de los resultados de la PCR distribuidos según la clasificación radiográfica. Valores séricos de PCR mayores de 40 mg/L predominaron asociados a las neumonías consolidantes. Niveles de 200 mg/L o mayores se registraron en 126 pacientes, incluyendo 63 casos con derrame pleural. También 226 (33.1%) pacientes con neumonía no consolidante mostraron valores de PCR significativos ( $> 40$  mg/L), y en 29, los niveles alcanzaron niveles superiores a 200 mg/L. En 56 neumonías con etiología neumocócica confirmada, los niveles de PCR promediaron 209 mg/L (rango 48-536). Dos neumonías fatales causadas por *S. aureus* alcanzaron niveles de PCR de 175 y 209 mg/L, respectivamente.

## DISCUSIÓN

La aplicación universal de las VCN proporcionó una visión más realista del alcance de la prevención de las neumonías en los niños que otras estimaciones de esa patología.<sup>6</sup> El descenso de la incidencia de las neumonías no consolidantes post-PCV sugiere una coinfección -virus/bacteria- en la cual *S. pneumoniae* no era detectado conjuntamente con los virus.<sup>7</sup> Para lograr una mejor aproximación a ese diagnóstico, se propuso la PCR como un marcador adicional que contribuyera a la identificación de las neumonías bacterianas.<sup>8</sup>

La PCR es producida durante procesos inflamatorios agudos, como son las neumonías bacterianas.<sup>9</sup> S.

**Cuadro I.** Niveles de proteína C reactiva según clasificación radiográfica y años registrados.

	Neumonía consolidante				Neumonía no consolidante			
	2009	2010	2011	2012	2009	2010	2011	2012
mg/L	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%
< 40	159/49.2	60/42.0	70/37.4	132/48.4	213/74.2	63/69.2	116/62.4	125/62.2
40-199	128/39.6	66/46.2	80/42.8	105/38.3	68/23.7	24/26.4	61/34.8	54/33.2
$\geq 200$	36/11.2	17/11.8	37/19.8	36/13.3	6/2.1	4/4.4	9/4.8	10/5.8
Total	323/100	143/100	187/100	273/100	267/100	91/100	186/100	173/100

*pneumoniae* es un importante inductor de inflamación, de modo que niveles significativos de PCR se asocian con su participación en neumonías no consolidantes supuestamente virales. Tal tipo de asociación fue propuesta por un grupo de investigadores sudafricanos.<sup>8</sup> Sin embargo, un metaanálisis de PCR asociadas a neumonías de niños demostró que esa asociación con PCR de 40 a 60 mg/L tenía débil valor predictivo.<sup>10</sup> A pesar de ello, recientemente investigadores del *Pneumonia Etiology Research for Child Health* (PERCH) confirmaron el valor del incremento de los niveles de PCR vinculado con la neumonía bacteriana.<sup>11</sup>

Los datos retrospectivos presentados evidenciaron una distribución razonable de los valores significativos de PCR, con niveles más altos asociados a las neumonías consolidantes, incluyendo las complicadas y las de etiología neumocócica. Menor frecuencia y valores más bajos se asociaron a las neumonías no consolidantes. No obstante, llama la atención que a pesar de la disminución de la incidencia de las neumonías, persisten neumonías con PCR elevada, tal como lo muestra el *cuadro 1*. Esa persistencia podría ser consecuencia de neumonías causadas por serotipos no incluidos en la PCV, otras etiologías bacterianas, niños no vacunados e, inclusive, alguna falla de la vacunación.

PCR con valores menores que 40 mg/L asociados a las neumonías no consolidantes, son los valores esperados en las virosis. Resultan difíciles de explicar valores menores del *cut-off* relacionados con las neumonías consolidantes. Al no conocerse el tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad, internaciones precoces podrían afectar los resultados de las PCR.

El interés que revisten los datos analizados y las limitaciones señaladas amerita que se proponga un estudio prospectivo adecuadamente planificado para evaluar la potencial contribución de ambos marcadores para reconocer la neumonía bacteriana del niño.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization Pneumonia Vaccine Trial Investigator's Group. Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children. Geneva: World Health Organization; 2001.
2. Hortal M, Estevan M, Iraola I, De Mucio B. A population-based assessment of the disease burden of consolidated pneumonia in hospitalized children under five years of age. *Intl J Infect Dis*. 2007; 11: 273-277.
3. Hortal M, Estevan M, Laurani H, Iraola I, Meny M, Paysandú/Salto Study Group. Hospitalized children with pneumonia in Uruguay: pre and post introduction of 7 and 13-valent pneumococcal conjugated vaccines into the National Immunization Program. *Vaccine*. 2012; 30: 4934-4938.
4. Zhou H, Haber M, Ray S, Farley M, Panozzo C, Klugman K. Invasive pneumococcal pneumonia and respiratory virus co-infections. *Emerg Infect Dis*. 2012; 18: 294-297.
5. Dagan R, Sikuler-Cohen M, Zamir O, Janco J, Givon-Lavi N, Fraser D. Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20: 951-958.
6. McIntosh EDG, Booy R. Invasive pneumococcal disease in England and Wales, what is the true burden and what is the potential for prevention using 7 valent pneumococcal conjugate vaccine? *Arch Dis Child*. 2002; 86: 403-406.
7. Madhi SA, Klugman KP, the Vaccine Trialist Group. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nat Med*. 2004; 10: 811-813.
8. Madhi SA, Kohler M, Kuwanda L, Cutland C, Klugman KP. Usefulness of C-reactive protein to define pneumococcal conjugate vaccine efficacy in the prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25: 30-36.
9. Tuomanen E, Rich R, Zak O. Induction of pulmonary inflammation by components of the pneumococcal cell surface. *Am Rev Resp Dis*. 1987; 135: 869-874.
10. Flood RG, Badik J, Aronoff SC. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from non bacterial pneumonia in children. A meta-analysis of 1230 children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27: 95-99.
11. The Perch Study Group. Elevated CRP is associated with bacterial pneumonia in children but may not distinguish pneumococcal from other bacterial pneumonia. *Pneumonia (Special issue)* 2014; 2: 262.