

## Validación de una regla de predicción simplificada para la presunción de etiología en niños con neumonía

### *Validation of a simplified prediction rule to identify etiology in children with pneumonia*

Dra. Mariela López<sup>a</sup>, Dr. Fernando Torres<sup>b</sup>, Dra. Carolina Davenport<sup>c</sup>,  
Dra. María José Rial<sup>d</sup>, Dra. Norma González<sup>a</sup> y Dr. Fernando Ferrero<sup>c</sup>

#### RESUMEN

**Introducción.** Identificar inicialmente los niños con neumonía bacteriana puede reducir el uso inadecuado de antibióticos. El puntaje BPS (*Bacterial Pneumonia Score*) es un modelo de predicción clínica que alcanzó adecuada precisión diagnóstica en la predicción de niños con neumonía bacteriana. Sin embargo, como la interpretación de la radiografía de tórax que incluye este modelo es algo compleja, se desarrolló una versión simplificada, cuya validación en otra población aún no se ha realizado.

**Objetivo.** Validar una regla de predicción clínica simplificada para identificar niños con riesgo de presentar neumonía bacteriana.

**Métodos.** Se estudiaron niños <5 años internados por neumonía con etiología confirmada (viral o bacteriana), y se registraron componentes de la regla de predicción clínica simplificada (temperatura axilar, edad, neutrófilos totales, neutrófilos inmados y radiografía de tórax).

**Resultados.** Se incorporaron 168 pacientes (23 presentaron neumonía bacteriana y 145 viral). Aquellos con neumonía bacteriana presentaron un valor de la escala mayor que los de etiología viral ( $5,3 \pm 2,5$  contra  $2,6 \pm 2,02$ ;  $p < 0,001$ ). Un puntaje  $\geq 3$  fue identificado como el mejor punto de corte para predecir neumonía bacteriana (área bajo la curva de predicción relativa [aucROC]= 0,79; IC95%: 0,68-0,90), y fue significativamente más frecuente en pacientes con neumonía bacteriana que viral (19/23 contra 72/145,  $p = 0,003$ ; OR= 4,8; IC95%: 1,4-17,6). La predicción de neumonía bacteriana mostró una sensibilidad de 82,6%, especificidad 50,3%, valor predictivo positivo 20,9%, valor predictivo negativo 94,8%, razón de verosimilitud positiva 1,66 y razón de verosimilitud negativa 0,35.

**Conclusiones.** La regla de predicción clínica simplificada evaluada mostró una limitada capacidad diagnóstica para identificar a niños con neumonía bacteriana y resultó inferior al BPS.

**Palabras clave:** neumonía, infecciones del sistema respiratorio, diagnóstico diferencial.

#### SUMMARY

**Introduction.** Identifying on admission those children with bacterial pneumonia could reduce inappropriate antibiotic use. The BPS (Bacterial Pneumonia Score) is a clinical prediction rule that accurately identifies children with bacterial pneumonia. Because the interpretation of chest

X-ray included in this model could be considered difficult, a simplified version was developed, but this version has not yet been validated in a different population.

**Objective.** To validate a simplified clinical prediction rule to identify children with an increased risk of having bacterial pneumonia.

**Methods.** Children aged under 5 years, hospitalized for pneumonia (viral or bacterial) were included. On admission, axillary temperature, age, absolute neutrophil count, bands, and chest radiograph were evaluated.

**Results.** We included 168 patients (23 with bacterial pneumonia and 145 with viral pneumonia). Those with bacterial pneumonia showed a score higher than those with viral pneumonia ( $5.3 \pm 2.5$  vs.  $2.6 \pm 2.02$ ;  $p < 0.001$ ). A score  $\geq 3$  points was identified as the optimum cutoff value to predict bacterial pneumonia (aucROC= 0.79; 95% IC: 0.68-0.90), and was more frequent among patients with bacterial than viral pneumonia (19/23 vs. 72/145,  $p = 0.003$ ; OR: 4.8; CI95%: 1.4-17.6), achieving 82.6% sensitivity, 50.3% specificity, 20.9% positive predictive value, 94.8% negative predictive value, 1.66 positive likelihood ratio and 0.35 negative likelihood ratio.

**Conclusions.** The evaluated simplified prediction rule showed a limited diagnostic accuracy on identifying children with bacterial pneumonia, being less accurate than the BPS.

**Key words:** pneumonia, respiratory tract infection, diagnosis, differential.

doi:10.5546/aap.2011.499

#### INTRODUCCIÓN

Cada año, en el mundo fallecen 1,9 millones de niños debido a infecciones respiratorias bajas agudas, especialmente neumonía.<sup>1</sup>

En menores de 5 años, más del 50% de las neumonías son virales,<sup>2</sup> pero ante la imposibilidad de descartar etiología bacteriana, es frecuente que los pacientes reciban antibióticos. Su empleo inadecuado incrementa costos y supone mayor riesgo de efectos adversos y de resistencia bacteriana.<sup>3</sup>

- División Neumotisiología.
- Departamento de Consultorios Externos.
- Docencia e Investigación.
- Servicio de Microbiología. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.

Correspondencia:  
Dra. Mariela López:  
mariela\_lopez11@  
hotmail.com

Conflicto de intereses:  
Ninguno que declarar.

Recibido: 8-8-2011  
Aceptado: 4-10-2011

Los modelos o reglas de predicción clínica permiten, al combinar varios elementos de diagnóstico, identificar posibles desenlaces en diferentes situaciones clínicas, desde la posibilidad de que una meningitis sea bacteriana<sup>4</sup> hasta la chance de que un niño con bronquiolitis requiera internación.<sup>5</sup>

En 2006 se propuso un modelo de predicción clínica para identificar niños con riesgo de neumonía bacteriana, el BPS (*Bacterial Pneumonia Score*), que alcanzó una adecuada precisión diagnóstica.<sup>4</sup> El puntaje incluye elementos clínicos (edad, temperatura axilar al ingreso), de laboratorio (neutrófilos totales, neutrófilos inmaduros) y evaluación de radiografía de tórax. Sin embargo, la interpretación de la radiografía de tórax que utiliza este modelo puede considerarse algo compleja y esto podría conspirar contra su empleo más amplio. Por este motivo, en 2010, los mismos autores presentaron una versión simplificada del BPS.<sup>6</sup> Esta regla de predicción no ha sido aún validada en otra población.

El objetivo del presente trabajo es validar una regla de predicción clínica simplificada para identificar niños hospitalizados por neumonía con mayor riesgo de infección bacteriana.

## POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

**Población:** Estudio transversal que incluyó todos los niños de 1 mes a 5 años de edad hospitalizados en el Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, por neumonía con etiología confirmada, entre marzo de 2009 y marzo de 2011. Se excluyeron quienes inicialmente requirieron cuidados intensivos o presentaron enfermedad respiratoria y/o cardíaca crónica, inmunosupresión, desnutrición grave, otro foco infeccioso, neumonía nosocomial o etiología mixta (virus + bacteria).

**Variables:** Al ingreso, se registraron los componentes de la regla de predicción simplificada, dicotomizados y ponderados según lo descrito:<sup>6</sup> temperatura axilar  $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$  = 3 puntos, edad  $\geq 9$  meses = 2 puntos, neutrófilos totales en sangre  $\geq 8000/\text{mm}^3$  = 2 puntos, neutrófilos inmaduros en sangre  $\geq 5\%$  = 1 punto y radiografía de tórax con consolidación/derrame pleural = 1 punto.

En todos los pacientes se pesquisó etiología viral (sincicial respiratorio, adenovirus, influenza A, influenza B y parainfluenza por inmunofluorescencia en aspirado nasofaríngeo) y bacteriana (hemocultivo o cultivo de líquido pleural, cuando correspondía). La variable principal de resultado fue diagnóstico etiológico, bacteriano o viral.

Los profesionales que registraron las variables

clínicas y evaluaron las radiografías no tuvieron acceso a los resultados sobre la etiología.

**Consideraciones éticas:** El estudio fue aprobado por los comités institucionales (Comité de Ética en Investigación y Comité de Docencia e Investigación) y convenientemente registrado (CIS-GCBA N° 903/11). Se solicitó y obtuvo el consentimiento informado de los responsables legales de los pacientes. Independientemente del estudio, todos los pacientes fueron tratados según normas de la institución.

**Análisis estadístico:** Dado que la regla de predicción en evaluación había mostrado 88% de sensibilidad para identificar neumonía bacteriana en un estudio previo<sup>6</sup> y pretendiendo ser más exigentes ante posibles diferencias en la situación epidemiológica y/o en la población, se definió un tamaño muestral de 63 casos, que permite objetivar una sensibilidad  $\geq 70\%$ , con 95% de confianza y 80% de potencia.

Además, el estudio se desarrolló durante dos años para disminuir el potencial sesgo de variaciones epidemiológicas en la circulación de los microorganismos pesquisados.

La distribución de los valores dentro de cada variable se describió por media y desvío estándar.

En todos los pacientes se calculó el valor de la escala. Posteriormente, por medio de la curva ROC (*Receiver Operator Characteristic*) se identificó el mejor punto de corte de la escala para predecir neumonía bacteriana. A partir de este punto se calculó sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud (positivos y negativos) de la escala. Para los cálculos se utilizó SPSS 11.0.

## RESULTADOS

**Análisis descriptivo:** Se identificaron 523 pacientes con diagnóstico de neumonía y se constató etiología en 172, de los que se excluyeron 4 por presentar etiología mixta.

Se incorporaron 168 al estudio, 23 con neumonía bacteriana y 145 viral.

Las neumonías bacterianas fueron causadas por *S. pneumoniae* (n= 18), *S. aureus* meticilinorresistente (n= 4), *S. aureus* meticilinosensible (n= 2), *streptococcus viridans* (n= 2) y *H. influenza* B (n= 1). Las neumonías virales fueron causadas por virus sincicial respiratorio (n= 102), influenza A (n= 20), parainfluenza 3 (n= 18) y adenovirus (n= 8).

Se observaron diferencias significativas entre pacientes con etiología viral y bacteriana al considerar las medias de las variables edad y recuento de neutrófilos totales (*Tabla 1*). Iguales diferencias

se observaron al considerar cada una de las variables de predicción dicotomizadas de acuerdo a lo establecido en el protocolo (Tabla 2).

**Análisis de capacidad diagnóstica:** Los pacientes con etiología bacteriana presentaron un valor de la escala de predicción significativamente más alto que los de etiología viral ( $5,3 \pm 2,5$  contra  $2,6 \pm 2,02$ ;  $p < 0,001$ ).

Al considerar el nivel establecido para identificar neumonía bacteriana ( $\geq 3$  puntos), el modelo mostró un área bajo la curva ROC de 0,79 (IC95%= 0,68-0,90).

Un puntaje  $\geq 3$  fue significativamente más frecuente en las neumonías bacterianas que en las virales (19/23 contra 72/145,  $p = 0,003$ ; OR= 4,8 IC95%: 1,4-17,6), y pudo predecir la neumonía bacteriana con una sensibilidad de 82,6% (IC95%= 75,8-87,8), especificidad 50,3% (IC95%= 42,5-58,1), valor predictivo positivo 20,9% (IC95%= 15,2-28,0), valor predictivo negativo 94,8% (IC95%= 90-97,5), razón de verosimilitud positiva 1,66 y razón de verosimilitud negativa 0,35.

## DISCUSIÓN

La regla de predicción clínica simplificada evaluada mostró un limitado desempeño para identificar etiología bacteriana en niños internados por neumonía.

Por un lado, tanto en nuestro trabajo como en el de Moreno y cols.,<sup>6</sup> no alcanza la sensibilidad del BPS.<sup>7</sup> Esto es importante ya que se espera la máxima sensibilidad posible de una prueba de

tamizaje. En este caso, los niños no identificados adecuadamente como portadores de una enfermedad bacteriana correrían el riesgo de no recibir antibióticos.

Por otro lado, la especificidad alcanzada es muy baja y limita aún más su empleo, ya que uno de los objetivos fundamentales de utilizar esta prueba es intentar reducir la administración innecesaria de antibióticos y una baja especificidad indica la incapacidad de la prueba para identificar adecuadamente aquellos pacientes con neumonía viral.

Es posible que la diferencias halladas entre el BPS y la presente escala con relación a la especificidad se encuentre en el mayor abanico de posibilidades que presenta la forma de valorar la radiografía en el BPS original, que permite puntajes que van desde -3 a 7. Esta descripción se basa en el modelo propuesto por Khamapirad y Glazen<sup>8</sup> en 1987, el único al que Swingler<sup>9</sup> le adjudica potencial capacidad discriminativa para predecir la etiología. Además, no debe olvidarse que la forma de evaluar la radiografía en la regla de predicción simplificada se basa en una herramienta que la OMS diseñó con fines epidemiológicos.<sup>10</sup>

Esta herramienta fue diseñada para intentar valorar la carga de enfermedad neumocócica y poder medir el impacto de la vacunación específica.<sup>11</sup> Su sencillez tornó tentador su empleo en la investigación, pero su uso en la práctica clínica se ha desaconsejado.<sup>12,13</sup> Empleada en este sentido es posible que tenga una elevadísima especifici-

TABLA 1. Valores medios de las variables estudiadas en niños con neumonía, según etiología

	Bacteriana (n= 23)		Viral (n= 145)		p*
	X	DE	X	DE	
Edad (meses)	28,21	20,83	12,11	12,43	< 0,001
Temperatura axilar (°C)	38,37	1,03	37,96	1,01	0,7
Neutrófilos totales (cel/mm <sup>3</sup> )	13 181	11 154	6382	4086	< 0,001
Neutrófilos inmaduros (%)	2,3	3,8	1,3	2,6	0,2

\* Prueba T.

TABLA 2. Distribución de los casos en base a las variables dicotomizadas, según etiología

	Bacteria (n= 23)	Virus (n= 145)	p*	OR	IC 95%
Edad $\geq 9$ meses	20	71	< 0,001	6,95	1,84-30,81
Temperatura $\geq 39^\circ$ C	10	33	0,06	2,61	0,96-7,10
Neutrófilos totales $\geq 8000$ cel/mm <sup>3</sup>	14	38	< 0,001	4,38	1,61-12,08
Neutrófilos inmaduros $\geq 5\%$	4	15	0,32	1,82	0,46-6,77
Puntaje radiográfico = 1	20	52	< 0,001	11,92	3,14-53,12

\* Prueba de la ji al cuadrado ( $\chi^2$ ).

dad, ya que sólo considera neumonía bacteriana a aquella con infiltrados alveolares, pero es muy posible que su sensibilidad sea algo más baja, con el riesgo que implica no identificar adecuadamente a aquellos que requieren tratamiento antibiótico. La incorporación de otros elementos de juicio que colaboren con el diagnóstico (edad, temperatura, neutrófilos), como ocurre en el BPS, seguramente incrementará la sensibilidad.

Tampoco podemos descartar que las diferencias halladas pudieran ser originadas, al menos en parte, en la pandemia por influenza AH1N1 durante la cual se llevó a cabo parte de esta investigación. Esta situación epidemiológica, además de haber más que duplicado la proporción de casos de neumonías por influenza con respecto al escenario de la descripción original (10,7% contra 4%), podría haber modificado las características habituales de las variables estudiadas en estos pacientes. Existe evidencia de que las neumonías ocasionadas por esta variante viral podrían presentar una gravedad mayor a la habitual en estos casos, además de mostrar particularidades en las imágenes de las radiografías de tórax.<sup>14</sup>

Finalmente, no podemos dejar de mencionar como posible limitación del estudio que se excluyó una sustancial proporción de los pacientes hospitalizados por neumonía por no contar con diagnóstico etiológico. Esto podría deberse, en parte, a que no se pesquisarón algunos virus que han demostrado ser causa de neumonía en la infancia, como rinovirus,<sup>15</sup> bocavirus<sup>16</sup> y metapneumovirus humano.<sup>17</sup> Tampoco se evaluó sistemáticamente la presencia de *Mycoplasma pneumoniae* y el cultivo fue la única forma de pesquisa bacteriana, a pesar de que los métodos moleculares podrían incrementar la identificación de estos agentes patógenos.<sup>18</sup> Sin embargo, los métodos empleados son exactamente iguales que los utilizados por Moreno y cols.,<sup>6</sup> al estudiar su escala simplificada y que los de la descripción original BPS,<sup>7</sup> por lo que es muy poco probable que las diferencias observadas no se relacionen con lo antes mencionado. Además, fuera de lo considerado para el virus influenza, no hay evidencia de que se haya modificado sustancialmente el patrón epidemiológico de las neumonías en el escaso tiempo transcurrido entre ambos estudios (2 años), ni desde la descripción original del BPS (6 años).

Hasta el momento, el BPS original continúa siendo la regla de predicción con mejor precisión diagnóstica para colaborar en el manejo inicial del niño con neumonía. Dicha escala ha sido empleada con resultados favorables en escenarios distin-

tos de los de su descripción original y validación prospectiva<sup>19</sup> e, incluso, en la práctica ambulatoria.<sup>20</sup> Su empleo podría ser de utilidad para el pediatra general a la hora de decidir la utilización o no de antibióticos.

Sin embargo, aún falta un ensayo clínico adecuado que permita verificar su desempeño como regla de decisión clínica.<sup>21</sup>

## CONCLUSIÓN

La regla de predicción clínica simplificada mostró una limitada capacidad diagnóstica para identificar a niños con neumonía bacteriana, inferior a la regla de predicción original (*Bacterial Pneumonia Score* [BPS]). ■

## BIBLIOGRAFÍA

- Mulholland K. Global burden of acute respiratory infections in children: implications for interventions. *Pediatr Pulmonol* 2003;36(6):469-74.
- Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet* 2011;377(9773):1264-75.
- Kronman MP, Hersh AL, Feng R, Huang YS, et al. Ambulatory visit rates and antibiotic prescribing for children with pneumonia, 1994-2007. *Pediatrics* 2011;127(3):411-8.
- Nigrovic LE, Kuppermann N, Macias CG, Cannavino CR, et al. Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. *JAMA* 2007;297(1):52-60.
- Marlais M, Evans J, Abrahamson E. Clinical predictors of admission in infants with acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2011;96(7):648-52.
- Moreno LB, Ferrero F, Collard Brosotti V, Camara J, et al. Diseño de una regla de predicción simple para la presunción de etiología en niños con neumonía. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 2010;67(1):24-31.
- 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.
- Khamapirad T, Glezen WP. Clinical and radiographic assessment of acute lower respiratory tract disease in infants and children. *Semin Respir Infect* 1987;2(2):130-44.
- Swingler GH, Zwarenstein M. Chest radiograph in acute respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(1):CD001268.
- World Health Organization Pneumonia Vaccine Trial Investigator's Group. Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children. WHO/V&B/01.35. 2001. [Acceso: 10 jun 2011] Disponible en: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF01/www616.pdf>
- Lagos R, di Fabio JL, Moenne K, Munoz MA, et al. The use of chest X-rays for surveillance of bacterial pneumonias in children in Latin America. *Rev Panam Salud Publica* 2003;13(5):294-302.
- O'Grady KA, Torzillo PJ, Ruben AR, Taylor-Thomson D, et al. Identification of radiological alveolar pneumonia in children with high rates of hospitalized respiratory infections: Comparison of WHO-defined and pediatric pulmonologist diagnosis in the clinical context. *Pediatr Pulmonol* 2011. Sep 13. doi: 10.1002/ppul.21551. [Epub ahead of print].

13. Ben Shimol S, Dagan R, Givon-Lavi N, Tal A, et al. Evaluation of the World Health Organization criteria for chest radiographs for pneumonia diagnosis in children. *Eur J Pediatr* 2011. 26 de agosto. [Epub ahead of print].
14. Libster R, Bugna J, Coviello S, Hijano DR, et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med* 2010;362(1):45-55.
15. Nascimento-Carvalho CM, Ribeiro CT, Cardoso MR, Barral A, et al. The role of respiratory viral infections among children hospitalized for community-acquired pneumonia in a developing country. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(10):939-41.
16. Don M, Soderlund-Venermo M, Valent F, Lahtinen A, et al. Serologically verified human bocavirus pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol* 2010;45(2):120-6.
17. Wolf DG, Greenberg D, Shemer-Avni Y, Givon-Lavi N, et al. Association of human metapneumovirus with radiologically diagnosed community-acquired alveolar pneumonia in young children. *J Pediatr* 2010;156(1):115-20.
18. Wang Y, Kong F, Yang Y, Gilbert GL. A multiplex PCR-based reverse line blot hybridization (mPCR/RLB) assay for detection of bacterial respiratory pathogens in children with pneumonia. *Pediatr Pulmonol* 2008;43(2):150-9.
19. Karakachoff M, Battagliotti C, Maciel J, Gamba N. Validación de un método para predecir etiología en niños con neumonía. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(2):126-31.
20. Torres FA, Passarelli I, Cutri A, Leonardelli A, et al. Seguridad de una regla de predicción para el manejo inicial de niños con neumonía tratados en forma ambulatoria. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(6):511-5.
21. Reilly BM, Evans AT. Translating clinical research into clinical practice: impact of using prediction rules to make decisions. *Ann Intern Med* 2006;144(3):201-9.

### Palabras

Existe un nivel cultural sin precedente. No obstante, la educación que se imparte en el mundo no parece haber fomentado la bondad, sino apenas la insatisfacción mental y el descontento.

Les pido, les ruego que traten de desarrollar al máximo la compasión, el amor y el respeto a los otros, compartiendo sus sufrimientos, intensificando la preocupación por el bienestar ajeno y reduciendo el egoísmo. No importa que crean en Dios o en Buda. Lo importante es que tengan un corazón bueno y cálido en la vida cotidiana. Esa es la razón de la vida.

El principio básico es la compasión y el amor hacia los otros... Experimentamos tal sentimiento naturalmente y, de manera similar, deseamos la felicidad...

Eso no solo es natural, sin también correcto. No requiere ningún justificativo posterior. Es un sentir espontáneo, confirmado por el hecho de que, natural y correctamente, deseamos la felicidad y no el sufrimiento.

Estoy absolutamente convencido de que para el ser humano, la mayor fuente de felicidad y serenidad es la compasión y el amor, mientras que la ira y el odio habitualmente no inducen más que problemas y agitación mental. Desde esta perspectiva, creo que la educación es fundamental.

Necesitamos una revolución en nuestro compromiso con la práctica de los valores universales. Es importante que la religión se utilice siempre para lograr la paz y la felicidad de todos los seres y no únicamente para convertirlos.

El corazón y la mente, actuando en armonía, generarán una familia auténticamente pacífica y cordial.

No olvidemos que hasta en el ser humano más perverso y cruel, por el hecho de su humanidad, existe una semilla de amor y de compasión que un día lo volverá un Buda.

Si quieres saber qué hiciste antes, mira hoy tu cuerpo. Si quieres saber cómo serás más adelante observa lo que tu espíritu hace en este momento.

*Tezin Gyatso*, el XIV Dalai Lama, es considerado por los budistas tibetanos la manifestación viviente del Buda de la compasión. En 1959 tuvo que huir de su patria y refugiarse en la India, por sus diferencias con los invasores chinos. En 1989, recibió el premio Nobel de la Paz.