



MÁSTER  
UNIVERSITARIO EN  
INVESTIGACIÓN  
EN MEDICINA  
CLÍNICA



## TRABAJO FIN DE MÁSTER

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

---

Autora: Julia Dorda Fernández

Tutor: Javier González de Dios/Marta González Lorenzo

# Índice

---

1. Introducción: estado actual de la cuestión

2. Hipótesis

3. Objetivos

4. Metodología

- Diseño
- Población del estudio
- Variables
- Recogida de datos
- Análisis estadístico
- Limitaciones y dificultades

5. Plan de trabajo

6. Aspectos éticos

7. Resultados

8. Aplicabilidad y utilidad de resultados

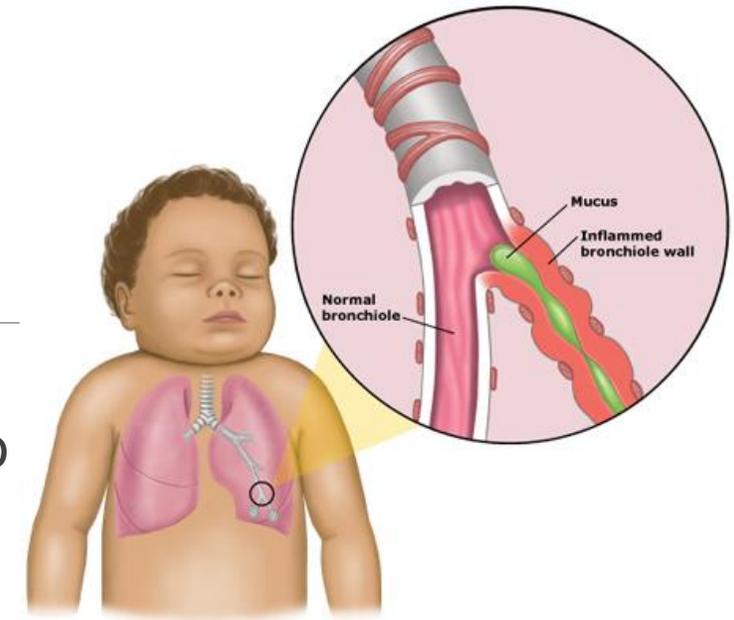
9. Conclusiones

10. Bibliografía

# 1. Introducción

---

- La **bronquiolitis aguda (BA)** se define como un primer episodio de dificultad respiratoria, precedido por un cuadro catarral, en niños menores de dos años
- Causado por virus, más frecuente VRS
- Tratamiento sintomático, autolimitada
- Causa más frecuente de ingreso en menores de dos años (oxigenoterapia...)
- Se estima un 3,5 % de ingreso hospitalario y hasta un 11 % **ingresarán en UCI** Pediátrica (UCIP) por fallo respiratorio
- Poco consenso para manejo, hay guías de práctica clínica
- En BA leve-moderada no están recomendadas de rutina las pruebas complementarias (analítica, RX de tórax)



# 1. Introducción: estado actual de la cuestión

---

- Es difícil predecir el pronóstico de un niño con BA, sobre todo una vez que precisa ingreso en UCIP
- Difícil saber la evolución tras ingreso, y aún más si precisará de ventilación mecánica invasiva (VMI) y los días que precisará estar ingresado
- Nos planteamos la existencia de algún marcador predictivo de gravedad en la BA
- Sabemos que la proteína c-reactiva (PCR) es un marcador de inflamación que se eleva predominantemente en infecciones bacterianas pero también en otras víricas

# 1. Introducción: estado actual de la cuestión

---

- Observando las tendencias previas de los niveles de PCR al ingreso en las BA de UCIP, nos planteamos la asociación de su elevación y mayor gravedad en las BA, concretamente más necesidad de VMI
- En la revisión bibliográfica realizada, encontramos un artículo de 2009 en el que estudian gravedad de BA y PCR y encuentran asociación pero concluyen con que se necesitan más estudios
- Sí se han encontrado estudios que asocian elevación de PCR y sobreinfección bacteriana en BA



## 2. 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.

**PCR-i:** nivel máximo de PCR en los 3 primeros días de ingreso

# 3. Objetivos

---

## Objetivo principal

- estudiar el valor de PCR-i como marcador predictivo de gravedad en lactantes con BA y 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

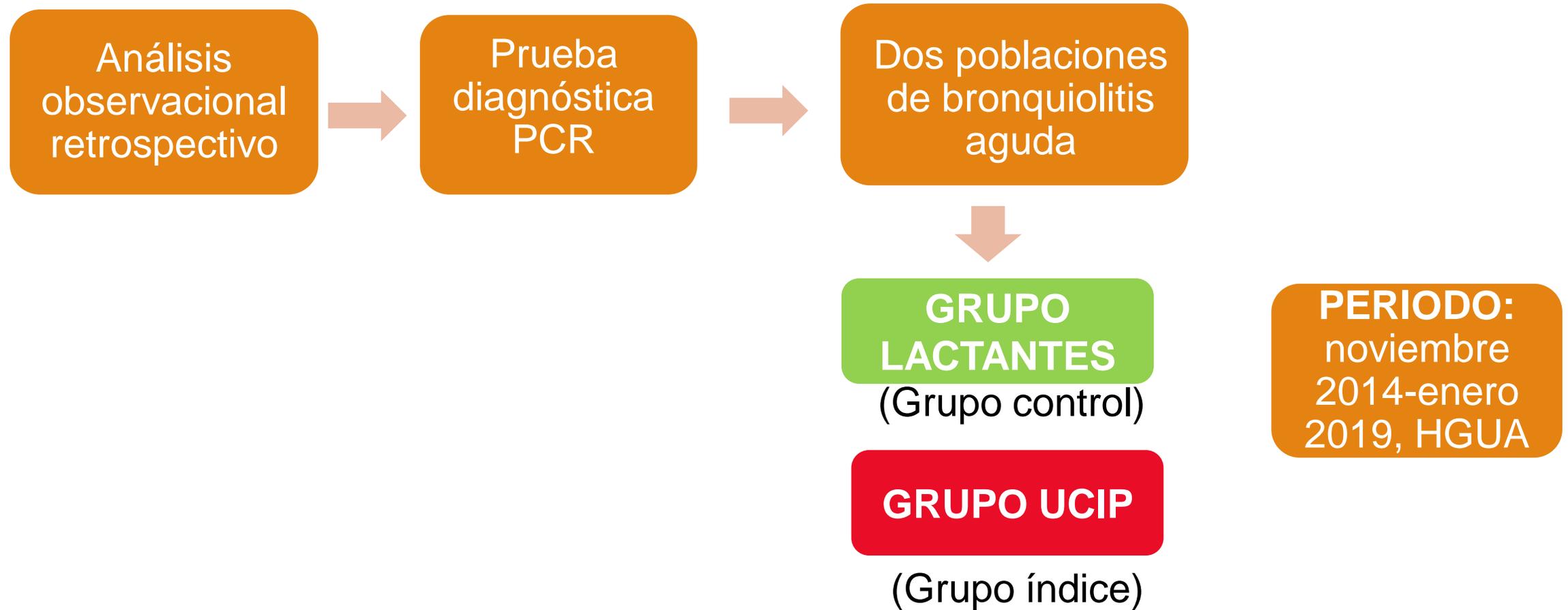
# 4. Metodología

---

Diseño, variables del estudio, población, recogida de datos, aspectos estadísticos, limitaciones del estudio.

# 4.1 Diseño del estudio

---



## 4.2 Variables del estudio

---

### Variable principal

- PCR-i en niños con BA ingresados en UCIP

### Variables secundarias

- Evolución clínica niños con BA en UCIP: soporte respiratorio, días de estancia, infecciones bacterianas al ingreso
- Media de PCR en grupo control de BA en Lactantes

# 4.3 Población del estudio

## POBLACIÓN

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

## TAMAÑO MUESTRAL (n)

**GRUPO UCIP**

(Grupo índice)

- Niños con BA ingresados en UCIP del HGUA
- Durante 5 temporadas de BA: noviembre 2014-enero 2019
- Menores de 24 meses
- Determinación máxima de PCR en tres primeros días de ingreso (PCR-i)



92

**GRUPO LACTANTES**

(Grupo control)

- Niños con BA ingresados en planta de lactantes del HGUA
- Muestra 1:1 con respecto a grupo control
- Periodo temporal 2014-2019
- Menores de 24 meses
- Con determinación de PCR en sus analíticas de control



92

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Menores de 1 mes ingresados en sección de neonatos /UCI neonatal.

# 4.4 Recogida de datos

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

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

## 4.4 Recogida de datos

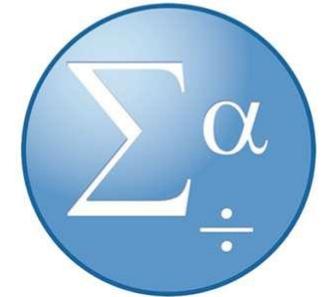
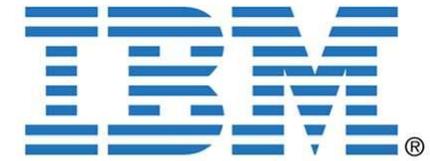
---

Historia clínica  
MIZAR y  
OrionClinic

Base de datos:  
tabla de excel

Base de datos:  
programa  
SPSS

**Anonimización de los datos**



## 4.5 Aspectos estadísticos

---

- **Estadística descriptiva:** variables cuantitativas: media, mediana desviación y rango; variables categóricas: frecuencias relativas y absolutas.
- **Estudio de PCR como prueba diagnóstica:** calculadora de diagnóstico CASPE: tabla de contingencia 2x2 con necesidad de VMI como referencia y distintos puntos de corte de PCR, calculando sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y Ppostprueba +,- y Cocientes de probabilidad + y - (IC 95 %).
- **Comparar variables y asociación:** comprobación de normalidad de variables continuas con test de Kolmogorov-Smirnov. Comparar medianas de PCR en ambos grupos con T student. Comparar asociación variables categóricas dicotómicas con Chi cuadrado con corrección de Yates/Fisher.

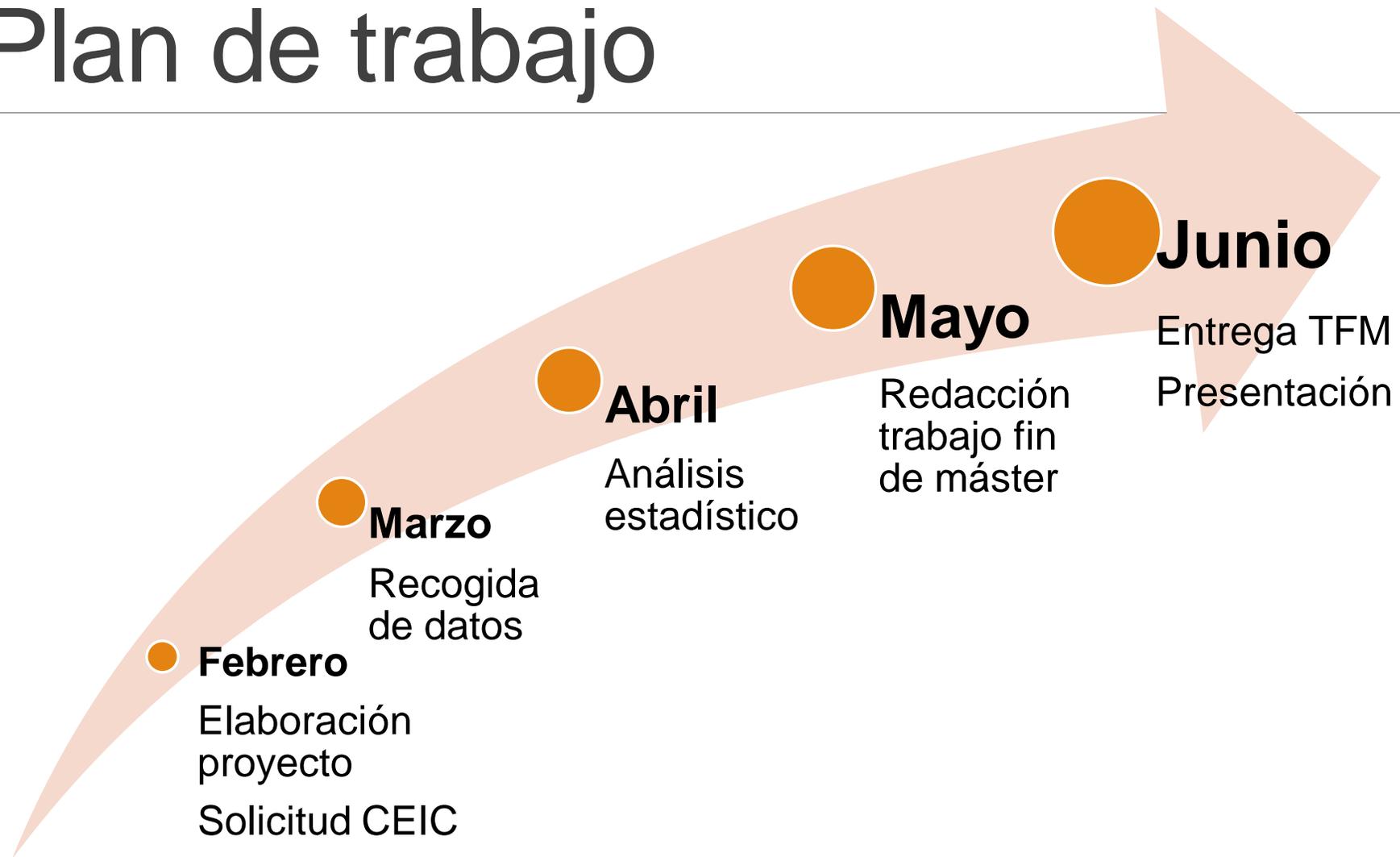
## 4.6 Limitaciones del estudio

---

- **Estudio retrospectivo:** datos recogidos en el pasado, no modificables
- **Escaso tamaño muestral:** solo disponemos de 92 pacientes en 5 temporadas en UCIP
- **Estudio unicéntrico:** HGUA únicamente
- **Sesgo de selección:** para grupo control no se ha podido establecer método aleatorio (PCR no recomendada de rutina en BA leves/moderadas, en Sección de Lactantes)
- **Decisión de VMI** no es homogénea entre intervalo de estudio y entre profesionales, se estiman las condiciones de la práctica clínica habitual

# 5. Plan de trabajo

---



# 6. Aspectos éticos

---

- Proyecto de investigación presentado en el Comité de ética e investigación clínica (CEIC) del Hospital General de Alicante
- Aprobado para la **exención de consentimiento informado** para realizar este estudio

# 7. Resultados

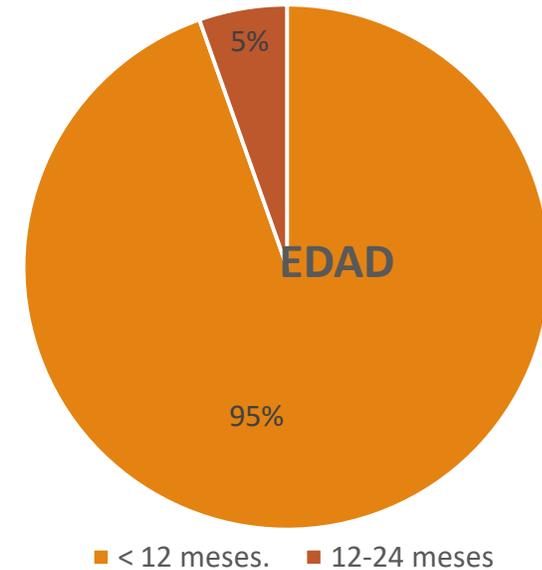
---

ANÁLISIS DESCRIPTIVO POBLACIÓN UCIP Y POBLACIÓN LACTANTES, COMPARACIÓN DE PCR EN AMBOS GRUPOS, ESTUDIO DE PCR COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA, CORRELACIÓN ENTRE PUNTO DE CORTE PCR Y VARIABLES.

# 7.1 Análisis descriptivo población UCIP

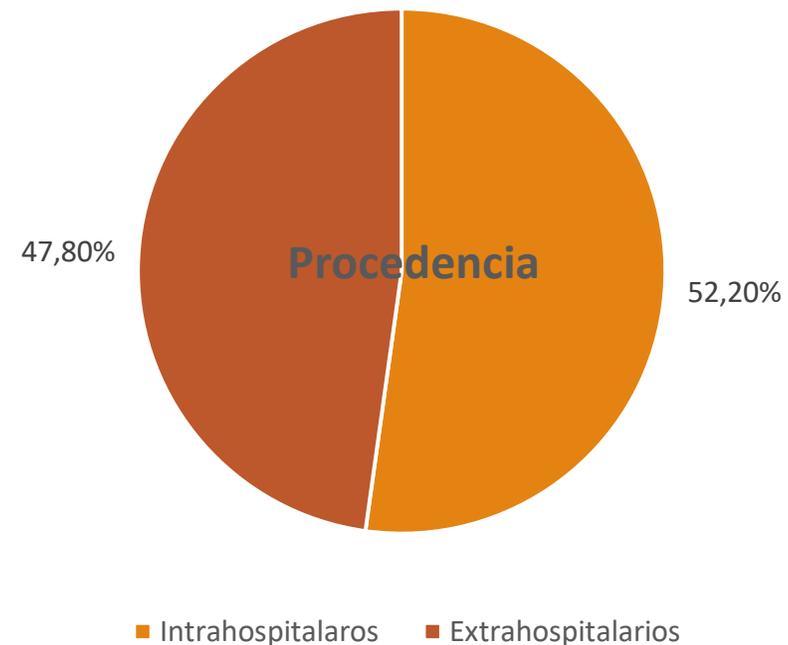
**Tabla 1. Datos generales de la población de bronquiolitis ingresada en UCIP.**

<b>Muestra</b>	N	92
<b>Sexo</b>	Niños	43 (46,7%)
	Niñas	49 (53,3%)
<b>Edad</b> (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



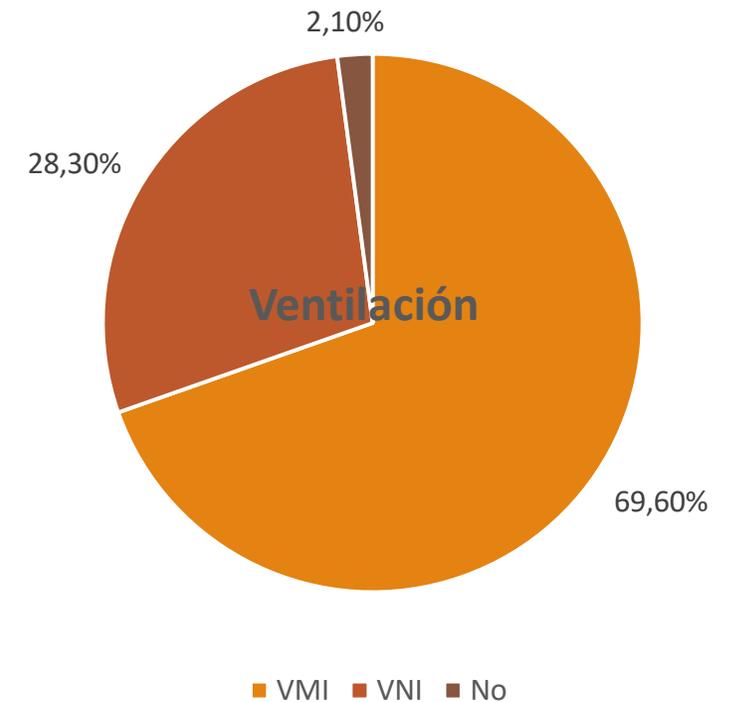
<b>VRS positivo</b>	N	74 (80,4%)
---------------------	---	------------

<b>Origen</b>		
	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%)



<b>Necesidad de ventilación</b>	VMI	64 (69,6%)
	VNI	26 (28,3%)

<b>Días de ventilación</b>	<b>VMI</b>	
	Media	7,63
	Mediana	7
	DE	5,4
	Rango, máx, mín.	27 (1-27)
	<b>VNI</b>	
	Media	2,43
	Mediana	2
	DE	1,64
	Rango, máx, mín.	6 (1-7)



<b>Infección bacteriana al ingreso</b>	N	12 (13,04%)
	Haemophilus Influenzae	4
	Moraxella catharralis	3
	Mycoplasma pneumoniae	2
	Neumococo	1
	Bordetella pertussis	1
	Enterococo faecalis	1

<b>Días estancia en UCI</b>	Media	8,73
	Mediana	8
	DE	5,99
	Rango, máx, mín.	33 (1-34)
<b>Días estancia hospitalaria total</b>	Media	13,61
	Mediana	13
	DE	7,06
	Rango, máx, mín.	37 (1-38)

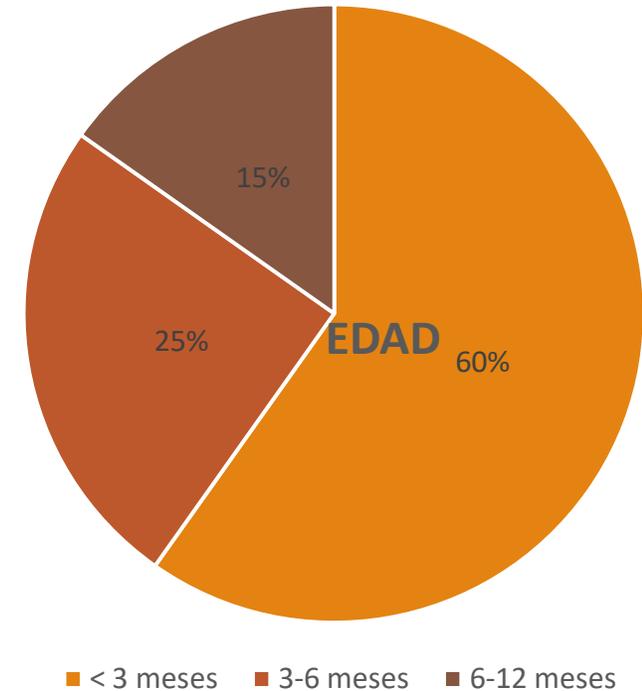
<b>PCR-i</b>	Media	3,83
	Mediana	2,96
	DE	3,60

	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%)

# 7.2 Análisis descriptivo población lactantes

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

<b>Muestra</b>	N	92
<b>Sexo</b>	Niños	44 (47,8%)
	Niñas	48 (52,2%)
<b>Edad</b> (meses)	<3	55 (59,8%)
	3-6	23 (25%)
	6-12	14 (15,2%)
	>12	0
	Media	3,12
	DE	2,66



---

<b>Necesidad de oxígeno</b>	No	59 (64,1%)
	Gafas nasales	25 (27,2%)
	OAF	8 (8,7%)
<b>VRS</b>	Si	45 (48,9%)
	No	40 (43,5%)
	Desc	7 (7,6%)

<b>PCR</b> (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

# 7.3 Comparación de PCR en ambos grupos

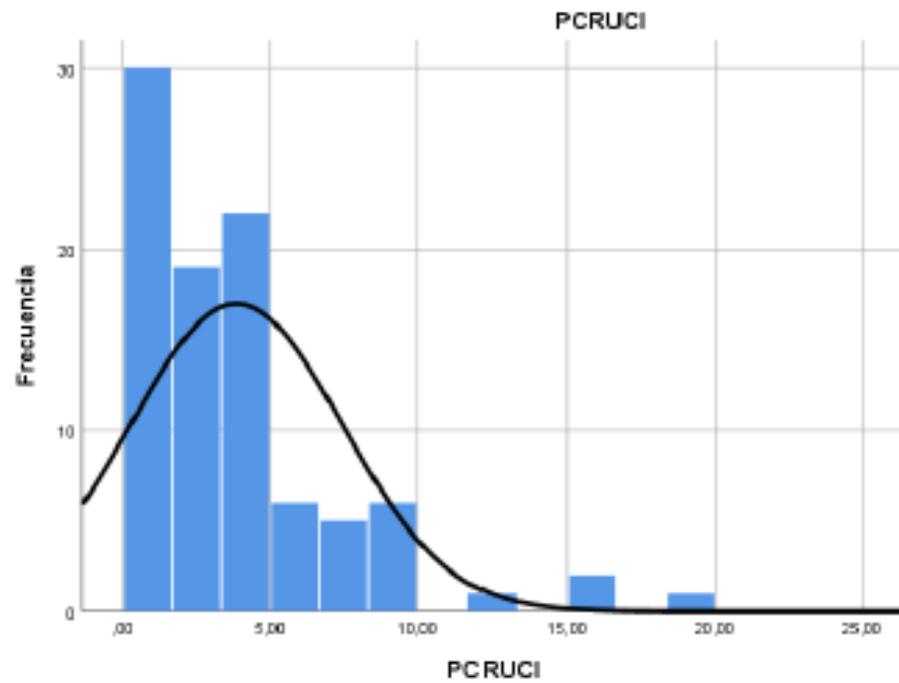


Figura 1. Histograma de frecuencia de PCR en la población de UCI

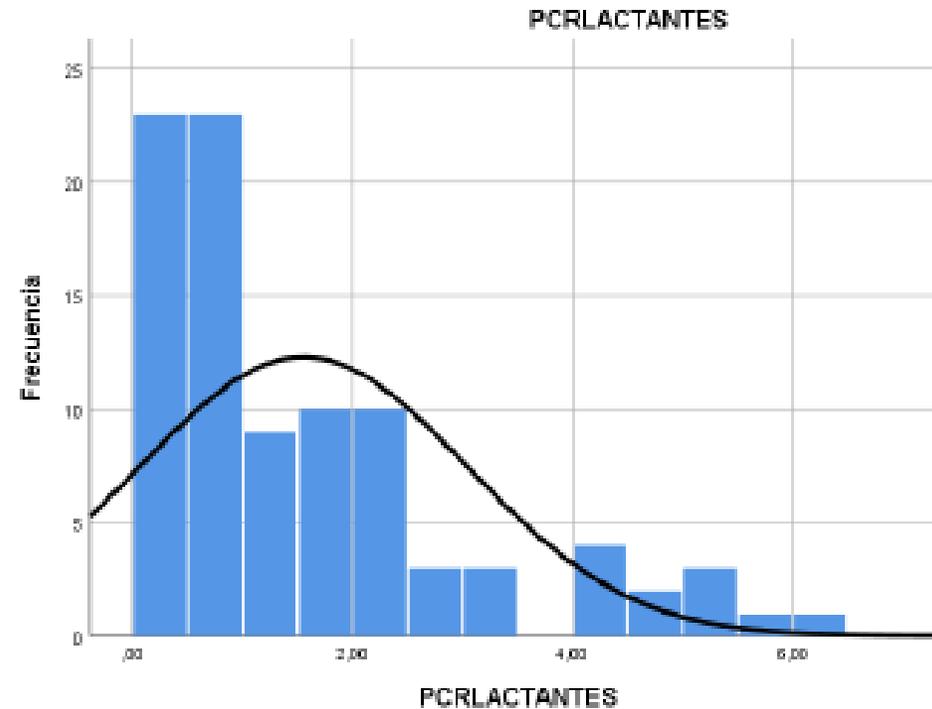


Figura 2. Histograma de frecuencia de PCR en la población de lactantes

Previo a comparación se analiza normalidad: no siguen distribución normal.

<b>Tabla 3. Comparación PCR</b>	<b>PCR LACTANTES</b>	<b>PCR-i UCI</b>
<b>N</b>	92	92
<b>Media</b>	1,55	3,83
<b>DE:</b>	1,49	3,60
<b>Rango, máx, mín</b>	5,97 (0,03-6)	19,97 (0,03-20)
<b>Mediana</b>	1,00	2,96
<b>Nivel de significación estadística</b>	P < 0,001	
DE: desviación estándar; PCR: proteína c-reactiva.		

# 7.3 Relación PCR-i y VMI: análisis de prueba diagnóstica PCR

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.

Punto de corte	Cocientes de Probabilidad
PCR 3 mg/dl	CP+ 1,80 (IC95% 1,01 a 3,20) CP- de 0,62 (IC 95% 0,44 a 0,88).
PCR 5 mg/dl	CP+ 9,63 (IC95% 1,36 a 67,,94) CP- 0,68 (IC95% 0,56 a 0,83)
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).

**Tabla 4. Valoración de prueba diagnóstica para PCR  $\geq$  5 mg/dl y VMI**

	VMI SÍ (prueba de referencia positiva)	VMI NO (prueba de referencia negativa)	
PCR $\geq$ 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 %

## 7.4 Correlación con punto de corte y variables

<b>Tabla 6. Correlación entre punto de corte de PCR -i 5 mg/dl con variables</b>				
<b>PCR-i</b>		<b>&lt; 5 mg/dl</b>	<b>≥5 mg/dl</b>	<b>P valor</b>
<b>Sexo</b>	Niño	36	13	0,717
	Niña	33	10	
<b>Edad</b>	< 6m	51	18	0,786
	≥ 6m	18	5	
<b>Origen</b>	Intrahospitalario	33	15	0,037
	Extrahospitalario	35	5	
<b>VRS positivo</b>		18	56	0,762

PCR-i	< 5 mg/dl	≥5 mg/dl	P valor
<b>VMI SÍ</b>	1	22	0,002
<b>VNI SÍ</b>	25	1	0,003
<b>Días VMI</b> (mediana)	6,00	8,00	0,327
<b>Días VNI</b> (mediana)	2,00	1,00	0,017

PCR-i	< 5 mg/dl	≥5 mg/dl	P valor
<b>Infección bacteriana al ingreso</b>	6	7	0,010
<b>Días UCI</b> (mediana)	7,00	10,00	0,005
<b>Días TOTALES</b> (mediana)	12	14	0,276

# 8. Aplicabilidad y utilidad de resultados

---

COMPARACIÓN PCR AMBOS GRUPOS, PUNTO DE CORTE PARA PCR-I EN UCIP Y VMI OBTENIDO, ASOCIACIÓN PUNTO DE CORTE Y VARIABLES.

# 8.1 Comparación PCR 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**
- 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.

## 8.2 Punto de corte para PCR-i en UCIP y VMI obtenido

---

- Se obtuvo un punto de corte de **PCR-i de 5 mg/dl**
- El que mejor predecía necesidad de VMI
- CP+ 9,63 (IC95% 1,36 a 67,94)
- 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
- Aunque con escasa precisión – y con un CP- de 0,68 (IC95% 0,56 a 0,83)

# Interpretación de CP según Evidenced based Medicine Group

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 <u>cambios moderados</u> 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 <u>grado insignificante</u> (y rara vez importante)

➤ P preP de VMI: 69,6%

➤ P postP (con Punto de corte 5 mg/dl): 96,1 %

➤ P postP -: 63,3 %

## 8.3 Asociación punto de corte PCR-i 5 mg/dl y variables

---

- **PCR  $\geq$  5 mg/dl se asocia con mayor necesidad de VMI** y PCR < 5 mg/dl con mayor necesidad de VNI
- No encontramos diferencias entre PCR y los días de VMI ni los días de estancia total hospitalaria
- **Se obtuvieron diferencias** entre la **infección bacteriana al ingreso y PCR  $\geq$  5 mg/dl**
- **Sí encontramos diferencias** entre el **aumento de PCR ( $\geq$  5 mg/dl) y los días de estancia en UCIP**, lo cual apoyaría nuestra hipótesis inicial

# 9. Conclusiones

---

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

Un valor de PCR  $\geq 5$  mg/dl durante los tres primeros días de ingreso **es un marcador predictivo de mal pronóstico en la BA**

Puede servir de **apoyo** para discriminar aquellos que pueden llegar a precisar **VMI**

Puede servir como **ayuda** para **informar a los padres al ingreso** sobre una posible estancia más prolongada en la UCIP

# 10. 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, Cordon 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.

# Bibliografía

---

5. Rodríguez Martínez 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.

*Gracias por su atención*



# 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