

REACTANTES DE FASE AGUDA EN NIÑOS HOSPITALIZADOS POR NEUMONÍA

Elías Kassisse (1), Ixora Salazar (2), Linair Prada (2),
Hecmary García (2), Jorge Kassisse (3)

Recibido: 10/06/2017
Aceptado: 20/09/2017

RESUMEN

Introducción: Los reactantes de fase aguda pueden ser de utilidad en el contexto clínico del niño con neumonía ya que pueden ayudar en la toma de decisiones tanto diagnósticas como terapéuticas. El objetivo fue demostrar la relación existente de estos reactantes para predecir el riesgo y evolución de los niños hospitalizados por neumonía. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio de cohorte prospectivo, los reactantes de fase aguda medidos fueron el conteo de glóbulos blancos, la proteína c reactiva, el conteo total de plaquetas y la velocidad de sedimentación globular, inmediatamente a la hospitalización. El análisis estadístico fue realizado por medio de Chi-cuadrado y el ANOVA con un nivel de significancia de $p < 0,05$. **Resultados:** Fueron evaluados 230 pacientes, 46 % tenían < 2 años de edad. La gravedad fue independiente de los reactantes ($p > 0,05$; $\chi^2 = 2,09$). Se encontró significación estadística entre la extensión multilobar con el conteo de plaquetas y la velocidad de sedimentación ($p < 0,0205$ y $p = 0,0049$ respectivamente), entre la estancia hospitalaria con el conteo de glóbulos blancos, con el de plaquetas, y con la velocidad de sedimentación globular y los niveles de proteína c reactiva [($p < 0,001$); ($p < 0,001$); ($p < 0,001$); ($\chi^2 21,97$) respectivamente]. El fracaso terapéutico se relacionó con los incrementos del conteo de glóbulos blancos, de las plaquetas, así como de la velocidad de sedimentación y los niveles de proteína c reactiva. **Conclusión:** Los reactantes de fase aguda no permiten estimar la gravedad inicial pero proporcionan información sobre el riesgo de mayor estancia hospitalaria y fracaso terapéutico.

Palabras clave: marcadores inflamatorios, reactantes agudos, neumonía, gravedad, fracaso terapéutico, niños.

ACUTE PHASE REACTANTS IN CHILDREN HOSPITALIZED FOR PNEUMONIA

SUMMARY

Introduction: Acute-phase reactants may be useful in the clinical context of the child with pneumonia, since they can help in making both diagnostic and therapeutic decisions. The objective was to demonstrate the existing relationship of these reactants to predict the risk and evolution of children hospitalized for pneumonia. **Methods:** We performed a prospective cohort study, the acute phase reactants measured were white blood cells count, c-reactive protein, total platelet count and erythrocyte sedimentation rate immediately after hospitalization. Statistical analysis was performed using Chi-square and ANOVA with a significance level of $p < 0.05$. **Results:** We evaluated 230 patients, 46% were <2 years old. The severity was independent of the reactants ($p > 0.05$, $\chi^2 = 2.09$). Statistical significance was found between the multilobar extension and platelet counts and sedimentation rate ($p < 0.0205$ and 0.0049 respectively), between hospital stay and white blood cell and platelet counts, as well as erythrocyte sedimentation rate ($p < 0.001$, < 0.001 and $\chi^2 21.97$ respectively). Therapeutic failure was related to increases in white blood cell and platelet counts, as well as sedimentation rate and c-reactive protein levels. **Conclusion:** Acute phase reactants do not allow estimation of initial clinical severity but provide information on the risk of greater hospital stay and therapeutic failure.

Key words: inflammatory markers, acute reactants, pneumonia, severity, therapeutic failure, children.

INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad es una de las principales causas de mortalidad en la población de niños menores de 5 años llegando a ser responsable de aproximadamente el 19% de todas las muertes en ese grupo de edad a nivel mundial (1).

Se ha generado un interés creciente en el uso de marcadores

inflamatorios o reactantes de fase aguda (RFA) en el manejo de los pacientes con neumonía, ya que estos pueden ser de utilidad en la identificación temprana del origen bacteriano, guiar la decisión inicial y seguimiento posterior de los antibióticos así como permiten estratificar los pacientes de mayor riesgo que pueden desarrollar complicaciones (2-4).

Un estudio multicéntrico retrospectivo evaluó 21.213 niños con neumonías no severas y demostraron la alta variabilidad en la solicitud de estos RFA, el conteo de glóbulos blancos (CGB) fue solicitado en casi el 80%, la proteína c reactiva (PCR) en el 60% y la velocidad de sedimentación globular (VSG) en menos del 25% (5).

La PCR y la VSG así como el CGB son los reactantes de fase aguda más comúnmente usados como índices de enfermedad y mucho más recientemente se ha incorporado la medición de procalcitonina (6).

La PCR y el CGB no han mostrado exactitud a la hora de

- (1) Pediatra Neumólogo infantil, Hospital "Dr. Santos Aníbal Dominici", Carúpano, Estado Sucre, Venezuela.
- (2) Residentes del Posgrado de Puericultura y Pediatría, Servicio Autónomo Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá, Cumana, Estado Sucre, Venezuela.
- (3) Médico rural, Hospital tipo I "Dr. Alberto Musa Yibirin" El Pilar, Estado Sucre, Venezuela.

Autor Corresponsal: Dr. Elías Kassisse
Teléfono: +58 294 3328273, móvil: +58 4265812707
Correo electrónico: ekassisse@gmail.com

poder diferenciar entre el origen bacteriano del viral (7). Sin embargo la PCR ha demostrado tener utilidad a la hora de decidir o descartar la posibilidad de una infección como por ejemplo la neumonía (8).

La evaluación de 271 pacientes con neumonía de comunidad tratados de forma ambulatoria encontró que la procalcitonina y la PCR se incrementaban en la medida que el puntaje de gravedad fue mayor y que estos marcadores se encontraron más elevados cuando el origen era bacteriano que atípico o viral ($p < 0,001$), sugiriendo que estos marcadores tienen un rol en predecir con seguridad quienes pueden ser tratados de forma ambulatoria (9).

Sin embargo los estudios de evaluación de los RAF en los pacientes con neumonías bacterianas han sido inconsistentes, algunos no han demostrado su utilidad para establecer el diagnóstico de la neumonía (8) otros la descartan como herramienta útil en la identificación etiológica (10) y otros los descartan como elementos para establecer pronóstico o gravedad (11,12)

Dada la información contradictoria este estudio tuvo por objetivo evaluar la relación existente de estos RFA para predecir la gravedad y evolución de los pacientes pediátricos hospitalizado por neumonía.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte, prospectivo en la sala de hospitalización pediátrica del Servicio Autónomo Hospital Universitario "Antonio Patricio De Alcalá" de la Ciudad de Cumaná, Estado Sucre, Venezuela, el cual es un hospital general que cuenta con 60 camas para la admisión pediátrica, desde enero de 2015 hasta enero de 2016.

Se evaluaron los pacientes hospitalizados, cuyas edades fueron > 30 días de nacidos y < 12 años.

La neumonía y su gravedad se definieron siguiendo los criterios de la OMS (13) y modificados a propósito de este estudio, se consideró neumonía a la presencia de signos y síntomas como: tos, fiebre ($T^{\circ} \geq 38,5^{\circ}C$), tirajes o retracciones o auscultación anormal, en presencia de cambios radiológicos. Se consideró severa si tenía por lo menos dos de los siguientes criterios: marcado tiraje o retracción intercostal, saturación de oxígeno $< 94\%$ (respirando aire ambiente) o afectación radiológica multilobar o bilateral.

Así mismo la definición de fracaso terapéutico utilizada fue una modificación de las recomendaciones OMS (14) y consistió en la presencia de al menos dos de las siguientes condiciones: a) a las 48 horas de ingreso no se registraba cambios favorables en la temperatura corporal, la frecuencia respiratoria o en la oxigenación, medida por oximetría (Saturación $\leq 94\%$ respirando aire ambiente) b) necesidad de sustituir al antibiótico inicialmente seleccionado o c) estancia hospitalaria mayor de 7 días.

Se excluyeron aquellos pacientes con enfermedades renales crónicas, cardíacas, metabólicas, inmunológicas, enfermedad pulmonar crónica u hospitalizaciones previas por neumonía.

Los RAF objeto de estudio fueron el CGB, conteo total

de plaquetas (CTP), la PCR y la VSG los cuales fueron cuantificadas dentro de las primeras 12 horas de ingresado el niño.

El instrumento de recolección de datos incluyó las variables demográficas (edad y sexo), clínicas (tos, dificultad respiratoria, fiebre, crepitantes), las características radiológicas las cuales se agruparon: según el patrón presente (alveolar e intersticial), según su localización (derecha, izquierda y bilateral), extensión (unilobar o multilobar) y complicaciones; los datos del laboratorio incluyeron los marcadores inflamatorios, así como se registró los días de estancia hospitalaria y el éxito o fracaso terapéutico.

El CGB así como el CTP fue determinado por medio de un contador automático de células, la diferenciación del conteo de blancos se realizó por coloración de la sangre periférica y visualización al microscopio estimándose así el valor de los neutrófilos. Se consideraron como rangos normales para el CGB entre 5000 a 12.000 por mm^3 así como el CTP entre 150.000 a 450.000 por mm^3 . La concentración sérica de PCR se determinó por medio del método de aglutinación de partículas de látex considerándose positivo un valor $> 0,8$ mg/dl (kit teco diagnostic®), la VSG se midió por sistema de despistaje de gravedad (método de Westergreen) tomando como valor de positividad > 30 mm/h.

La interpretación radiológica fue realizada por el investigador principal utilizando interpretaciones estandarizadas (15). La proyección usada fue la radiografía antero posterior y solo si era de utilidad se realizaron otras proyecciones radiológicas.

Para todos los pacientes objeto del estudio se solicitó consentimiento informado y dejado por escrito. El estudio fue evaluado y aprobado por La Comisión de Estudio de Postgrado del hospital, quien reconoció los aspectos éticos ajustados a la Declaración de Helsinki.

El resultado primario del estudio fue la tasa de fracaso terapéutico y los secundarios medidos fueron la gravedad inicial, la presentación radiológica y la estancia hospitalaria.

La prueba Chi cuadrado fue usada para comparar las características radiológicas y la edad de los pacientes, así como los valores de PCR con la extensión radiológica, la severidad de la neumonía, los días de hospitalización y la respuesta al tratamiento.

El análisis de Varianza de una vía (ANOVA) fue efectuado para el CGB, CTP, VSG, y comparar la extensión radiológica, la severidad de la neumonía, la estancia hospitalaria y la respuesta al tratamiento. Cuando hubo diferencias, fue seguido de una prueba a posteriori SNK (Student-Newman-Kelus) al 95%. Se consideró de significación estadística $p < 0,05$.

RESULTADOS

Doscientos treinta niños fueron considerados para el estudio, ningún paciente elegible declino formar parte del estudio y todos completaron la evaluación, Los niños menores de 2 años correspondieron al 46,5% (107), 71% fueron < 6 años, con un predominio del género masculino 53%. No se encon-

tró ninguna significación estadística entre las variables clínicas, radiológicas y los RFA al relacionarlos con el grupo de edad (Tabla 1).

El 60 % de los hallazgos radiológicos correspondían a patrón alveolar, el 66 % fueron de extensión unilobar y de predominio derecho en el 51 %. En relación a la frecuencia del patrón, la extensión y la localización con la edad no se encontró ninguna relación.

El CGB fue en promedio $16.842,7 \pm 7.297,27$ por mm^3 , a su vez el CTP fue en promedio de 379.000 ± 114.500 por mm^3 , para la VSG el promedio fue de $35,2 \pm 24,6$ mm/h. El CGB estuvo elevado en el 50% de los niños (>15.000 por mm^3 , solo el 2% presentaron con CGB bajos <5.000 por mm^3), el CTP fue elevado en el 29% y la VSG en el 45% de los casos, así mismo la PCR se encontró elevada en el 60%. Ninguno de estos RFA se relacionó de forma estadística con la edad.

La neumonía grave estuvo presente en 36 pacientes (15%). No se estableció significación entre la gravedad y el grupo de edad así como tampoco con los RFA (Figura 1).

Sin embargo el patrón radiológico inicial se relacionó de manera significativa con la gravedad, de los 138 pacientes con patrón alveolar fue clasificada como grave en 15(6,52%) mientras que de los 92 pacientes con patrón intersticial la neumonía fue grave en 21 (9,13 %) con un nivel significativo ($\chi^2= 5,11$; $X^2 (1; 0,05)= 3,841$).

La extensión de la afectación radiológica se asoció de forma significativa con el CTP y la VSG, los datos indican que valores promedio CTP por encima de 400.000 por mm^3 y VSG por encima de 40 mm/h tienen mayor daño pulmonar multilobar ($p=0,0205$ y $p=0,0049$ respectivamente (Tabla 2). La estadía hospitalaria fue entre 4 a 7 días en 144 (63%). Todos los RFA estudiados mostraron significación estadística con la estadía hospitalaria. Los pacientes con CGB elevados, CTP elevados, VSG mayor, tuvieron estadías hospitalarias más prolongadas [$(p=0,000)$; $(p=0,0009)$; $(p=0,0000)$ respectivamente]. Así mismo los pacientes con PCR normal su estadía hospitalaria fueron

Tabla 1. Características generales de los pacientes hospitalizados y su relación con los Reactantes de Fase Aguda.

	Total	<2 años (107)	2-5 años (57)	≥ 6 años (66)	P**
VARIABLES CLÍNICAS*					
Tos	178 (77,3)	80 (44,9)	43 (24,2)	55 (30,9)	NS
Fiebre	190 (82,6)	89 (46,8)	45 (23,6)	56 (29,4)	NS
Tirajes o retracciones	178 (77,3)	80 (44,9)	45 (25,2)	56 (31,4)	NS
Crepitantes	224 (97,3)	106 (99,1)	56 (98,2)	62 (93,9)	NS
RADIOLOGÍA*					
Patrón					
Alveolar	138 (60)	67 (48,5)	31 (22,4)	40 (28,9)	NS
Intersticial	92 (40)	40 (43,4)	26 (28,2)	26 (28,2)	NS
Localización					
Derecha	118 (51,3)	59 (50)	24 (20,3)	35 (29,6)	NS
Izquierda	55 (23,9)	25 (45,5)	15 (27,2)	15 (27,2)	NS
Bilateral	57 (24,7)	23 (40,4)	18 (31,5)	16 (28,0)	NS
Extensión					
Unilobar	152 (66,1)	68 (44,7)	38 (25,0)	46 (30,3)	NS
Multilobar	78 (33,9)	39 (36,4)	19 (33,3)	20 (30,3)	NS
MARCADORES INFLAMATORIOS*					
Leucocitos x $10^3/\text{mm}^3$	$16,8 \pm 7,3$	$17,9 \pm 7,4$	$16,3 \pm 7,1$	$15,5 \pm 7,1$	NS
Plaquetas x $10^3/\text{mm}^3$	378 ± 114	388 ± 120	368 ± 101	376 ± 116	NS
VSG, mm/h	35 ± 24	38 ± 28	31 ± 15	34 ± 23	NS
PCR $>0,8$ mg/dl	138 (60)	64 (59,8)	34 (59,6)	40 (60,6)	NS
SEVERIDAD					
Grave	36 (15,7)	15 (14,0)	10 (17,5)	11 (16,7)	NS

*Datos expresados como media \pm DE para variables continuas o como frecuencia absoluta para variables categóricas. ** ANOVA y Chi-cuadrado No significativo

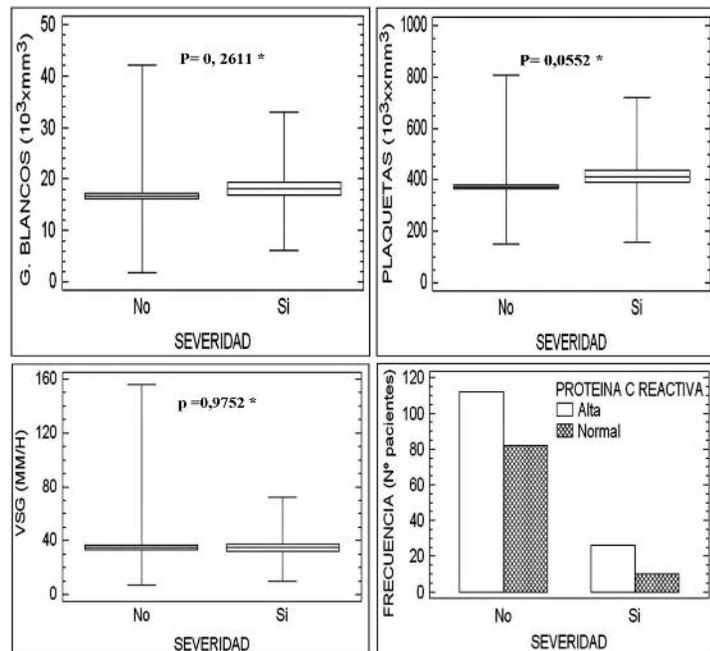


Figura 1. Relación existente entre los RFA y severidad de la neumonía. Para cada parámetro se muestra el nivel estadístico. *ANOVA para CGB, CTP y VSG $p>0,05$ NS. Chi Cuadrado PCR ($\chi^2=2,09$; $\chi^2 (1; 0,05)=3,841$) NS.

Tabla 2. Relación existente entre la extensión del daño radiológico y los reactantes de fase aguda (RFA).

Variables #	Extensión		p-valor
	Unilobar (n=152)	Multilobar (n=78)	
Laboratorio			
CGB (mm3)	16.250 ± 6.776,95	17.997,7 ± 8.139,88	0,0855 NS
CTP (mm3)	367.000 ± 107.040	403.800 ± 124.970	0,0205*
VSG (mm/h)	32,0 ± 22,22	41,4 ± 26,33	0,0049**
PCR >0,8 (mg/dl)	84	54	3,63***

Datos expresados como media ± DE.

ANOVA *p<0,05 ** p<0,01 ***

X2 = 3,63 NS; X2(1; 0,05)= 3,841 con corrección de Yates

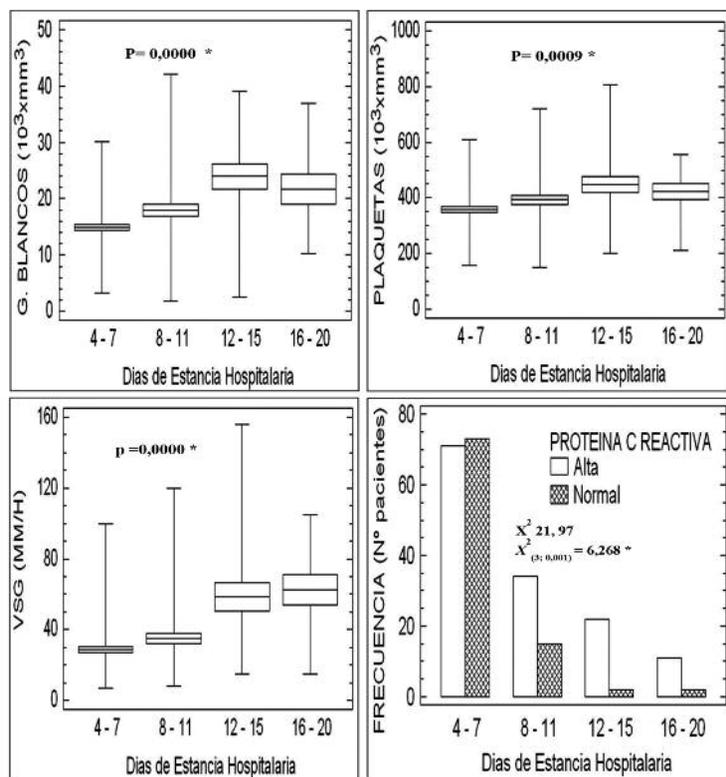


Figura 2. Relación existente los RFA y la estadía hospitalaria. Para cada parámetro se muestra el nivel estadístico. *ANOVA para CGB, CTP y VSG p<0,001 Chi Cuadrado PCR.

Tabla 3. Relación existente entre los reactantes de fase aguda y el riesgo de fracaso terapéutico

Variables #	Respuesta al tratamiento		
	Éxito (n=193)	Fracaso (n=37)	p-valor
Laboratorio			
CGB (mm3)	15.746,79 ± 6.352,79	22.562,7 ± 9.133,11	0,0000 *
CTP (mm3)	366.400 ± 108.600	447.500 ± 121.790	0,0001 *
VSG (mm/h)	31,5 ± 19,49	54,6 ± 34,6	0,0000 *
PCR >0,8 (mg/dl)	106	32	**

Los datos se expresan con valores promedio y DS *p<0,001 altamente significativo ** X2 = 11,61; X2(1; 0,001)= 10,827

mucho más cortas [($\chi^2= 21,97$; $\chi^2(3; 0,001) = 16,268$) (Figura 2).

La tasa de fracaso terapéutico encontrada en este estudio fue del 16 % (37/230). Las mediciones del CGB, CTP y VSG del grupo considerado como fracaso terapéutico difirió con significación estadística, estos tuvieron promedios de CGB, CTP y VSG más elevados, 22.562,7 ± 9.133,11 por mm3; 447.500 ± 121.790 por mm3 y 54,6 ± 34,6 mm/h respectivamente. Así mismo, los datos evidenciaron que los niños con valores de PCR normales tendrían mucho más posibilidades de tener tratamiento exitoso. La significación estadística se puede apreciar en la tabla 3.

DISCUSIÓN

Las infecciones en general, son una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Existe un creciente interés en el tratamiento y seguimiento de estas infecciones por medio de RFA, debido a que éstos se encuentran y pueden ser medidos en suero relacionándose con la inflamación y lesión. Muchos de estos reactantes de fase aguda son un grupo heterogéneo de proteínas (la VSG y el CGB son marcadores no proteicos) que pueden aumentar o disminuir en respuesta a estímulos inflamatorios, infecciosos, traumáticos, sistémicos autoinmunes o neoplásicos (6, 16,17).

Haugen y col., evaluaron 430 niños con neumonía de los cuales 43 (10%) correspondieron a neumonías graves encontrando que el patrón de citoquinas séricas tanto pro-inflamatorias y anti-inflamatorias fue más elevados en los casos graves y que muchas de estas asociaciones aun ajustadas para la edad se mantenían de forma significativa (18).

En el presente estudio se utilizaron 4 marcadores básicos de la respuesta inflamatoria como RFA, encontrándose que no existe asociación con la gravedad inicial de la neumonía. Los signos clínicos han demostrado ser pobres predictores de los hallazgos radiológicos (19,20).

El estudio de Erdman y col., evaluaron 155 niños con neumonía por definición clínica y relacionaron el riesgo de afectación radiológica alveolar con marcadores inflamatorios, concluyendo que la combinación de biomarcadores distingue entre la neumonía de componente radiológico alveolar, con otros patrones o con radiografías normales (21). Como era de esperarse el patrón radiológico predominante en los niños hospitalizados en el presente estudio fue

del tipo alveolar independientemente de la edad.

En el estudio de Lankhani y col., evaluaron 66 pacientes con diagnóstico clínico de neumonía (adultos y niños) y encontraron 93 % de los pacientes tenían radiografías patológicas y que la sensibilidad de la PCR, la VSG y el CGB fue de 90,9%, 72,7% y 48,5%, respectivamente para el diagnóstico, sugiriendo que la radiografía de tórax y la PCR estaban fuertemente asociadas (22).

Hopstaken y col., evaluaron 246 pacientes, demostrando que en el 97% de los pacientes con cambios radiológicos la VSG y la PCR estaban elevadas. El modelo de análisis numérico encontró que el modelo que mejor predice la probabilidad de la neumonía es el modelo donde a los signos clínicos se les incorporó la VSG o la PCR. El modelo con la PCR fue el de mayor significancia pronóstica ($p=0,012$) (23).

La presente investigación demostró de manera significativa la relación entre el nivel de VSG y la extensión de la afectación radiológica (no así para la CGB y la PCR), sugiriendo que la elevación de la VSG está más relacionado con la gravedad de la afectación pulmonar que a la respuesta inflamatoria sistémica per se. Go y col., señalaron que la producción hepática de proteínas de fase aguda, aumenta la agregación de eritrocitos y acelera la velocidad de sedimentación por lo cual consideran que el parénquima pulmonar está envuelto de manera directa en la producción de reactantes de fase aguda de forma mucho más predominante que el efecto sistémico (24).

Actualmente muchos estudios han centrado interés en las alteraciones de los índices plaquetarios, tanto en el volumen como en el conteo, la elevación de estos significa producción y activación plaquetaria, los cuales contendrán más gránulos y materiales pro trombóticos (25).

Es de resaltar la asociación encontrada entre el número de plaquetas iniciales y la extensión radiológica en esta investigación, donde la significancia estadística fue importante sugiriendo que el daño pulmonar extenso se relaciona con trombocitosis. Estos resultados están en concordancia con otros estudios donde no solo relaciona morbilidad sino mortalidad, siendo estas mayores en los grupos con mayor conteo plaquetario (26-28).

En referencia a la gravedad y su relación con el patrón radiológico inicial, el estudio de McClain y col., evaluaron a 406 niños con cambios radiológicos secundarios a neumonía, observaron que los cambios radiológicos intersticiales estuvo presente en el 10% de ellos, pero estos fueron los niños con mayor requerimiento de oxígeno suplementario así como de ingreso a las unidad de cuidados intensivos (UCI) pero no con ventilación mecánica invasiva (29). El estudio igualmente permite sugerir la relación entre gravedad y patrón intersticial, sin embargo difiere de este último ya que en el presente ningún paciente fue tratado ni trasladado a la UCI.

Recientemente ha sido reconocido que la respuesta sistémica pro inflamatoria en pacientes con sepsis y neumonía se ha asociado a más daño y peor pronóstico (30-32)

La mayoría de los estudios sobre marcadores inflamatorios y neumonía adquirida en la comunidad han investigado el rol que estos tienen no solo en evaluar la gravedad sino como elementos predictores del resultado final, la razón para estas investigaciones supone que una respuesta inflamatoria excesiva por parte del huésped puede asociarse con mayor riesgo de morbilidad y mortalidad (33-35)

En el estudio de Williams, sobre 153 niños hospitalizados por neumonía se evaluó la asociación entre el CGB y la PCR en relación al resultado clínico, encontrándose que la PCR y no el CGB guardaron una relación directa con la estadía hospitalaria y la duración de la fiebre, estimándose que por cada 1mg/dl de elevación de la PCR la estadía hospitalaria se incrementaba en 1 hora. (36)

Las guías de la Sociedad Americana de Infectología Pediátrica sobre neumonía adquirida en la comunidad señala que estos RFA no deberían ser usados para establecer la distinción entre el origen bacteriano del viral pero sin embargo en los niños con enfermedad grave o en aquellos que requieran ser hospitalizados estos RFA pueden suministrar información útil en el seguimiento clínico y evaluación de la respuesta terapéutica (37).

De la misma forma las guías de la Sociedad Británica del Tórax recomiendan el no usar estos RFA en la diferenciación etiológica y solo mencionan que la PCR no es útil en el tratamiento de niños con neumonía no complicada, pero no niegan la utilidad que pudieran tener en el seguimiento de las condiciones más graves (38).

Los resultados de la presente investigación indican que estos RFA medidos desde el momento de la admisión del niño con neumonía pueden proporcionar información de utilidad para estimar el curso y resultado final del niño hospitalizado, por lo que consideramos que nuestra investigación reafirma las recomendaciones de las guías de la Sociedad Americana de Infectología Pediátrica sobre neumonía adquirida en la comunidad. Este estudio posee algunas limitaciones, como son el de no haber sido multicéntrico y el no haber podido estudiar la etiología de la afectación neumónica.

REFERENCIAS

1. Walker CL, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta ZA, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhea. *Lancet* 2013; 381:1405-1416
2. Upadhyay S, Niederman M. Biomarkers what is their benefit in the identification of infection, severity assessment, and management of community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin* 2013; 27:19-31.
3. Neuman M, Monuteaux M, Scully K, Bachur R. Prediction Pneumonia in a Pediatric Emergency Department. *Pediatrics* 2010; 26:817-822.
4. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:84-93
5. Brogan T, Hall M, Williams D, Neumann M, Grijalva C, Farris R, Shah S. Variability in processes of care and outcomes among children hospitalized with community-acquired pneumonia. *Pediatric Infect Dis J* 2012; 31:1036-1041.

6. Markanday A. Acute Phase Reactants in Infections: Evidence-Based Review and a Guide for Clinicians. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2(3):ofv098. doi:10.1093/ofid/ofv098.
7. Don M, Valent F, Korppi M, Canciani M. Differentiation of bacterial and viral community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Int* 2009; 51:91–96.
8. 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; 27:95–99.
9. España PP, Capelastegui A, Bilbao A, Diez R, Izquierdo F, Lopez de Goicoetxea, et al. Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31:3397–3405.
10. Korppi M. Non-specific host response markers in the differentiation between pneumococcal and viral pneumonia: what is the most accurate combination? *Pediatr Int* 2004; 46:545–e550
11. Don M, Valent F, Korppi M, Falleti E, De Candia A, Fasoli L, Tenore A, Canciani M. Efficacy of serum procalcitonin in evaluating severity of community-acquired pneumonia in childhood. *Scand J Infect Dis* 2007; 39:129e37.
12. Korppi M, Remes S, Heiskanen-Kosma T. Serum procalcitonin concentrations in bacterial pneumonia in children: a negative result in primary healthcare settings. *Pediatr Pulm* 2003; 35:56–e61.
13. Scott JA, Wonodi C, Moïsi JC, Deloria-Knoll M, DeLuca AN, Karran RA, et al. Definition of pneumonia, the assessment of severity and clinical standardization in the Pneumonia Etiology Research for Child Health Study. *Clin Infect Dis* 2012; 54 (Suppl. 2):S109–116
14. Hazir T, Qazi SA, Nisar YB, Maqbool S, Asghar R, Iqbal I, et al. WHO therapy failure criteria for non-severe pneumonia be improved in children aged 2–59 months? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(8):924–931.
15. Cherian T, Mulholland EK, Carlin JB, et al. Standardized interpretation of paediatric chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in epidemiological studies. *Bull World Health Org* 2005; 83:353–359.
16. Honglei H, Readon I, Gitau E, Thézénas M, Muminatou J, Bernard E, et al. Discovery and Validation of Biomarkers to Guide Clinical Management of Pneumonia in African Children. *Clin Infect Dis* 2014; 58:1707–1715.
17. Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2007; 7:10
18. Haugen J, Chandyo R, Brokstad K, Mathisen M, Ulak M, Basnet S, Valentiner-Branth P. Cytokine Concentrations in Plasma from Children with Severe and Non-Severe Community Acquired Pneumonia. *PLoS One* 2015; 10:e0138978
19. Hazir T, Nisar YB, Qazi SA, Khan SF, Raza M, Zameer S, et al. Chest radiography in children aged 2–59 months diagnosed with non-severe pneumonia as defined by World Health Organization: descriptive multicentre study in Pakistan. *BMJ* 2006; 333(7569): 629
20. Rambaud-Althaus C, Althaus F, Genton B, D'Acremont V. Clinical features for diagnosis of pneumonia in children younger than 5 years: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 439–450
21. Erdman L, D'Acremont V, Hayford K, Rajwans N, Kilowoko M, Kyungu et al. Biomarkers of Host Response Predict Primary End-Point Radiological Pneumonia in Tanzanian Children with Clinical Pneumonia: A Prospective Cohort Study. *PLoS One* 2015, 14; 10:e0137592
22. Lakhani D, Prasad M. The Association of Positive Chest Radiograph and Laboratory Parameters with Community Acquired Pneumonia in Children. *J Clin Diagn Res* 2013; 7: 1629–1631.
23. Hopstaken R, Muris, J, Knottnerus J, Kester A, Rinkens P, Dinant G. Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection. *BJGP* 2003; 53: 358–364.
24. Go DJ, Lee EY, Lee EB, Song YW, Konig MF, Park JK. Elevated erythrocyte sedimentation rate is predictive of interstitial lung disease and mortality in dermatomyositis: a korean retrospective cohort study. *J Korean Med Sci* 2016; 31(3):389–396
25. Tajarennmuang P, Phrommintikul A, Limsukon A, Pothirat C, Chittawatanarat K. The Role of Mean Platelet Volume a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Res Pract* 2016; 2016: 4370834.
26. Mirsaedi M, Peyrani P, Aliberti S, Filardo G, Bordon J, Blasi F, et al. Thrombocytopenia and thrombocytosis at time of hospitalization predict mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2010; 137:416–420.
27. Füsün S, Esra Y, Pinar Y. Prominent features of platelet count, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in pulmonary tuberculosis. *Multidis Resp Med* 2012; 7:38.
28. Prina E, Ferrer M, Ranzani OT, Polverino E, Cillóniz C, Moreno E, et al. Thrombocytosis is a marker of poor outcome in community-acquired pneumonia. *Chest* 2013; 143:767–775
29. McClain L, Matthew H, Samir S, Shah D, Tieder J, Myers A, et al. Admission Chest Radiographs Predict Illness Severity for Children Hospitalized with Pneumonia. *J Hosp Med* 2014; 9: 559–564.
30. Deng JC, Standiford TJ. The systemic response to lung infection. *Clin Chest Med* 2005; 26:1–9.
31. Nelson S. Novel non-antibiotic therapies for pneumonia: cytokines and host defense. *Chest* 2001; 119 (Suppl. 2):419S–425S.
32. Skerrett SJ, Park DR. Anti-inflammatory treatment of acute and chronic pneumonia. *Semin Respir Infect* 2001; 16:76–84.
33. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2008; 121:219–225
34. Kruger S, Ewig S, Marre R. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J* 2008; 31:349–355
35. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA. Gen IMS Investigators. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 2008; 52:48–58
36. Williams D, Matthew H, Anh K, Auger J, Tieder W. Association of White Blood Cell Count and C-Reactive Protein with Outcomes in Children Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia. *Pediatric Infect Dis J* 2015; 34: 792–793.
37. 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):e25–76
38. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, Thomson A. British Thoracic Society Standards of Care Committee British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011; 66 (Suppl. 2):1–23