

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

¿Debemos incorporar la procalcitonina al diagnóstico de lactantes menores de dos meses con fiebre sin foco?

Andrés de Llano JM¹, Ochoa Sangrador C²

¹Servicio de Pediatría. Hospital General del Río Carrión. Palencia (España).

²Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora (España).

Correspondencia: Jesús María Andrés de Llano, jmandres@ono.com

Palabras clave en inglés: bacterial infections; procalcitonin; infant; fever of unknown origin.

Palabras clave en español: infecciones bacterianas; procalcitonina; lactante; fiebre de origen desconocido.

Fecha de recepción: 11 de julio de 2012 • **Fecha de aceptación:** 28 de agosto de 2012

Fecha de publicación del artículo: 5 de septiembre de 2012

Evid Pediatr. 2012;8:53.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ochoa Sangrador C. Andrés de Llano JM. ¿Debemos incorporar la procalcitonina al diagnóstico de lactantes menores de dos meses con fiebre sin foco? Evid Pediatr. 2012;8:53.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en
<http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2012;8:53>

©2005-12 • ISSN: 1885-7388

¿Debemos incorporar la procalcitonina al diagnóstico de lactantes menores de dos meses con fiebre sin foco?

Andrés de Llano JM¹, Ochoa Sangrador C²

¹Servicio de Pediatría. Hospital General del Río Carrión. Palencia (España).

²Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora (España).

Correspondencia: Jesús María Andrés de Llano, jmandres@ono.com

Referencia bibliográfica: Woelker JU, Sinha M, Christopher NC, Powell KR. Serum procalcitonin concentration in the evaluation of febrile infants 2 to 60 days of age. *Pediatr Emerg Care.* 2012;28:410-5.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la procalcitonina es un importante marcador serológico de infección bacteriana grave en lactantes de 2 a 60 días. El valor predictivo de la procalcitonina en combinación con la leucocituria puede ser clínicamente útil.

Comentario de los revisores: la procalcitonina mejora la capacidad predictiva de infección bacteriana de otros parámetros clínicos y analíticos, aunque no está clara la utilidad de su incorporación a la práctica clínica. Es necesario realizar una valoración de su rendimiento con variables de interés clínico.

Palabras clave: infecciones bacterianas; procalcitonina; lactante; fiebre de origen desconocido.

Should we incorporate procalcitonin to the diagnosis of infants under 2 months with fever of unknown origin?

Abstract

Authors' conclusions: procalcitonin is an important serological marker of serious bacterial infections in infants aged 2 to 60 days. The predictive value of procalcitonin in combination with pyuria count may be clinically useful.

Reviewers' commentary: procalcitonin improves the predictive capability of bacterial infection comparing with other clinical and laboratory parameters, although it is unclear the utility of its incorporation into clinical practice. It is necessary to evaluate its impact in clinically relevant outcomes.

Keywords: bacterial infections; procalcitonin; infant; fever of unknown origin.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: determinar el valor diagnóstico de la procalcitonina en suero (PCT) para la identificación de lactantes febriles con bajo riesgo de infección bacteriana grave, en comparación con los criterios de Rochester (tabla 1).

Diseño: estudio de cohortes. Realizado entre mayo de 2004 y marzo de 2007.

Emplazamiento: hospitalario. Servicio de Urgencias de un hospital infantil terciario (60 000 urgencias/año) de Phoenix en EE. UU.

Población de estudio: lactantes de entre 2 y 60 días de vida con temperatura rectal de al menos 38 °C y con buen aspecto general. Se incluyeron 155 pacientes de 819 posibles.

Prueba diagnóstica: determinación de PCT mediante prueba inmunoluminométrica BRAHMS LUMI test realizada de forma diferida y por duplicado. Se evaluó la capacidad predictiva de presentar infección bacteriana grave, en concreto sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y cociente de probabilidades (CP) negativo ponderado por prevalencia, utilizando el área bajo la curva ROC para estimar el punto de corte más discriminativo.

Medición del resultado: el criterio de comparación utilizado fue el aislamiento de un patógeno bacteriano en el cultivo de sangre, orina, heces o líquido cefalorraquídeo. Para cada paciente se obtuvo: historia clínica detallada, examen físico completo, hemograma, hemocultivo y urocultivo por sondaje. También se realizaron otros estudios según el criterio del médico responsable. Cada paciente se asignó a un grupo de bajo riesgo o no por el investigador principal siguiendo los criterios de Rochester. Las concentraciones de PCT se compararon con los

Tabla 1. CRITERIOS ROCHESTER PARA IDENTIFICAR LACTANTES FEBRILES DE BAJO RIESGO PARA INFECCIONES BACTERIANAS GRAVES

1. **Lactante con buen estado general.**
2. **Lactante previamente sano:**
 - Nacido a término (edad gestacional \geq 37 semanas).
 - No tratamiento antimicrobiano perinatal.
 - No tratamiento para hiperbilirrubinemia inexplicada.
 - No tratamiento antimicrobiano previo.
 - No hospitalización previa.
 - No enfermedad crónica o subyacente.
 - No hospitalización más prolongada que la madre.
3. **Lactante sin evidencia de infección en piel, tejidos blandos, huesos, articulaciones u oídos.**
4. **Lactante con los siguientes valores de laboratorio:**
 - Cifra de glóbulos blancos de 5000 a 15 000 por mm^3 (5 a 15×10^9 por l).
 - Cifra de cayados \leq 1500 por mm^3 ($\leq 1,5 \times 10^9/l$).
 - Diez o menos glóbulos blancos por campo de gran aumento en el examen microscópico de la orina.
 - Cinco o menos glóbulos blancos por campo de gran aumento en el examen microscópico de las heces en lactantes con diarrea.

resultados de los cultivos, el diagnóstico final y los criterios de Rochester. Se diseñaron modelos predictivos multivariantes mediante regresión logística.

Resultados principales: de los 155 pacientes evaluables, 13 (8,4%) tuvieron infecciones bacterianas graves (11 infecciones del tracto urinario [ITU], una de ellas con bacteriemia; una bacteriemia por *Haemophilus influenzae* y otra por *Streptococcus pyogenes*). El punto de corte más discriminativo para la PCT fue 0,26 ng/ml y con ello se obtenía una sensibilidad de 0,92 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,62 a 1), especificidad de 0,64 (IC 95%: 0,55 a 0,72), valor predictivo negativo de 0,99 (IC 95%: 0,93 a 1) y CP negativo ponderado por prevalencia de 0,01 (IC 95%: 0,001 a 0,09), lo que supone una sensibilidad similar a los criterios de Rochester y una mejor especificidad. El mejor modelo en el análisis de regresión se conseguía con una combinación de leucocituria (*odds ratio* [OR]: 32; IC 95%: 3,1 a 335,5) y PCT (OR: 10,5; IC 95%: 1,2 a 89,9).

Conclusión: los resultados muestran el papel de la PCT como un importante marcador serológico para la clasificación de infección bacteriana grave en lactantes de 2 a 60 días. El valor predictivo de la PCT en combinación con la leucocituria puede ser clínicamente útil.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: beca de la Fundación del Hospital Infantil de Akron.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la fiebre en los menores de tres meses puede ser un signo de enfermedad bacteriana invasiva. Como ayuda para el diagnóstico empleamos información clínica junto con parámetros analíticos básicos (hemograma, proteína C reactiva, PCT), que son interpretados de forma aislada o formando parte de reglas predictivas. Una guía de práctica clínica revisada en 2010 cuestionaba la utilidad de la proteína C reactiva y la PCT en el manejo diagnóstico de estos pacientes (CP posi-

tivos < 5 y negativos cercanos o superiores a 0,2)¹. Este nuevo estudio resulta oportuno por aportar más información sobre el tema.

Validez o rigor científico: el presente estudio tiene un diseño adecuado. La prueba diagnóstica está bien definida y el patrón de referencia es apropiado. Además, la comparación entre ambos es independiente, ya que la prueba se realizó de forma diferida y no influyó en el manejo del paciente. Sin embargo, la muestra de pacientes tiene un bajo riesgo de infección^{2,3}, más propio de series que excluyen ITU⁴, por lo que las estimaciones son poco precisas y la capacidad del análisis multivariante limitada. El análisis básico es correcto, aunque no ofrece información suficiente para diferenciar la mejora diagnóstica de la PCT con respecto a la clínica y otros parámetros biológicos. Tampoco se cuantifica el rendimiento global de la prueba (área bajo la curva).

Importancia clínica: la PCT, para un punto de corte de 0,26 ng/ml, presenta un rendimiento diagnóstico escaso (tabla 2).

Tabla 2. RESULTADOS DEL ESTUDIO (RECUENTOS ESTIMADOS A PARTIR DE LOS RESULTADOS PUBLICADOS) CON ESTIMADORES DE VALIDEZ CALCULADOS

Procalcitonina	Infección bacteriana	No	Total
> 0,26 ng/ml	12	51	63
< 0,26 ng/ml	1	90	91
	13	141	154

Sensibilidad: 92,3% (IC 95%: 66,7 a 98,6).

Especificidad: 63,8% (IC 95%: 55,6 a 71,3).

Valor predictivo positivo: 19%.

Valor predictivo negativo: 98,9%.

Proporción de falsos positivos: 36,2% (IC 95%: 28,7 a 44,4).

Proporción de falsos negativos: 7,7% (IC 95%: 1,4% a 33,3%).

Cociente de probabilidades positivo: 2,55 (IC 95%: 1,95 a 3,34).

Cociente de probabilidades negativo: 0,12 (IC 95%: 0,02 a 0,80).

Un resultado positivo aumenta el riesgo de tener una infección bacteriana grave del 8,4 al 19% y uno negativo lo baja al 1,1%. Aunque el resultado negativo hace poco probable la

existencia de infección, los resultados del estudio no permiten discriminar la ganancia diagnóstica respecto a otros parámetros. De hecho, como la principal infección es la ITU, el parámetro más discriminativo es la leucocituria; por ello, hubiera merecido la pena hacer un análisis diferenciado de las bacteriemias. Al igual que en otros estudios²⁻⁵, la PCT parece mejorar el rendimiento del hemograma, pero no está claro que mejore el de la proteína C reactiva³⁻⁵; en todo caso, todavía no podemos estimar su rendimiento sobre medidas de resultado con interés clínico¹. Por otra parte, debemos tener en cuenta el coste de los falsos positivos; si nuestra toma de decisiones se basara en el resultado de la PCT, un tercio de los pacientes serían tratados innecesariamente.

Aplicabilidad en la práctica clínica: las estimaciones de validez de la PCT obtenidas en este estudio parecen aplicables a nuestro medio, aunque necesitaríamos adaptarlas a nuestro riesgo de infección. Los autores sugieren que una PCT normal podría ser útil para descartar una infección bacteriana grave, pero en la práctica el uso que se hace de la PCT y otros marcadores de infección es el contrario. Lo habitual es que ante un paciente que presente afectación general, un hemograma alterado o una proteína C reactiva elevada, se completen estudios microbiológicos y se inicie tratamiento antibiótico. Si disponemos de otros marcadores de infección (PCT, interleukinas, etc.), se van añadiendo elementos al razonamiento, bajo la presunción de que ello beneficia al paciente, sin juzgar el beneficio marginal ni su relación coste-beneficio. Antes de incorporar la PCT a nuestra estrategia diagnóstica debemos evaluar su rendimiento en medidas de eficacia clínica.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. FUS Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center: Evidence-based clinical care guideline for fever of uncertain source in infants 60 days of age or less, <http://www.cincinnatichildrens.org/svc/alpha/h/health-policy/ev-based/default.htm>. Guideline 02, pages 1-14, October 2010.
2. Olaciregui I, Hernández U, Muñoz JA, Emparanza JI, Landa JJ. Markers that predict serious bacterial infection in infants under 3 months of age presenting with fever of unknown origin. *Arch Dis Child*. 2009;94:501-5.
3. Maniaci V, Dauber A, Weiss S, Nylén E, Becker KL, Bachur R. Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections. *Pediatrics*. 2008;122:701-10.
4. Luaces-Cubells C, Mintegi S, García-García JJ, Astobiza E, Garrido-Romero R, Velasco-Rodríguez J, et al. Procalcitonin to detect invasive bacterial infection in non-toxic-appearing infants with fever without apparent source in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:645-647.
5. Van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, Stevens R, Moll H, Lakhanpaul M, Mant D. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *BMJ*. 2011;342:d3082.