



ORIGINAL

## Valoración del uso de la procalcitonina en el lactante febril hospitalizado



E. Parada<sup>a</sup>, O. Calavia<sup>a,\*</sup>, M. Durán-Ballén<sup>a</sup>, A. Vasquez<sup>a</sup>, R. Ayats<sup>a</sup> y N. Ferré<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona, Universidad Rovira i Virgili, IISPV, Tarragona, España

<sup>b</sup> Unidad de Pediatría, Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Rovira i Virgili. IISPV, Tarragona, España

Recibido el 25 de mayo de 2015; aceptado el 19 de agosto de 2015

Disponible en Internet el 29 de octubre de 2015

### PALABRAS CLAVE

Procalcitonina;  
Proteína-C reactiva;  
Lactantes;  
Hospitalización;  
Infección bacteriana;  
Coste.

### Resumen

**Introducción:** El uso de la procalcitonina (PCT) se ha generalizado en la evaluación del lactante febril en urgencias. Este trabajo pretende evaluar si la introducción de la PCT ha cambiado el manejo del lactante febril hospitalizado y el coste/efectividad de dicho marcador.

**Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo comparando 2 periodos: enero-diciembre de 2009 (sin PCT) y enero-diciembre de 2011 (uso rutinario de PCT). Se incluyó a los pacientes de 7 a 90 días de vida con fiebre ingresados en un hospital universitario y con analítica realizada. Se compararon porcentajes de infección bacteriana, uso de antibióticos, estancia hospitalaria y coste analítico. Se evaluó la PCT, la proteína-C reactiva (PCR), recuento leucocitario, score de Rochester y el lab-score propuesto por Galetto-Lacour para el diagnóstico de infección bacteriana.

**Resultados:** Se incluyó a 109 pacientes en el periodo 1 y 111 en el periodo 2 (de los cuales en 87 se dispuso de valor de PCT). La prevalencia de infección bacteriana, uso de antibióticos, repetición de analíticas y estancia hospitalaria fue similar en los 2 periodos. El coste analítico fue significativamente superior en el segundo periodo. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la PCR (punto de corte 1 mg/dl) fue 70,6; 58,1; 52,6 y 75% y de la PCT (punto de corte 0,5 ng/ml) 41,7; 78,4; 57,7 y 65,6%.

**Conclusiones:** El uso de la PCT no parece haber tenido un impacto significativo en el manejo del paciente hospitalizado.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [olgacalavia@gmail.com](mailto:olgacalavia@gmail.com) (O. Calavia).

**KEYWORDS**

Procalcitonin;  
C-reactive protein;  
Infants;  
Hospitalisation;  
Bacterial infection;  
Cost

**Assessing the use of procalcitonin in the hospitalised young febrile infant****Abstract**

*Introduction:* The use of procalcitonin (PCT) in the evaluation of the febrile infant in the emergency care unit has been widespread. The aim of this study is to assess whether the introduction of PCT has changed the management of hospitalised febrile infants and the cost/effectiveness of this marker.

*Materials and methods:* A retrospective study was performed comparing 2 periods: January-December 2009 (without PCT) and January-December 2011 (routine use of PCT). Infants aged 7 to 90 days with fever who were admitted to a university hospital and had a blood test performed were included in the study. Bacterial infection rate, antibiotic use, hospitalisation days, and analytical costs were compared. Evaluations were made using PCT, C-reactive protein (CRP), white cell count, Rochester score, and the lab-score proposed by Galetto-Lacour for the diagnosis of bacterial infection.

*Results:* A total of 109 patients were included in period 1, and 111 in period 2 (87 of which had a PCT value). The prevalence of bacterial infection, use of antibiotics, number of blood tests, and days of hospital admission was similar in both periods. The blood test cost was significantly higher in the second period. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were 70.6, 58.1, 52.6 and 75%, respectively for the CRP (cut-off 1 mg/dL) and 41.7; 78.4; 57.7, and 65.6% for the PCT (cut-off value 0.5 ng/ml).

*Conclusions:* The use of PCT does not seem to have a significant impact on the management of the hospitalised febrile infant.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

La fiebre es una de las causas más comunes de consulta pediátrica. La gran mayoría de estos episodios son debidos a infecciones víricas benignas y autolimitadas que no precisan tratamiento. Sin embargo, en los lactantes, y especialmente en los menores de 3 meses, esta fiebre puede representar una infección bacteriana grave (IBG) por lo que genera un número significativo de ingresos. La evaluación del lactante febril supone un reto diagnóstico que ha conducido al desarrollo de diferentes herramientas para intentar detectar los pacientes de mayor riesgo de IBG: scores clínicos como la escala de Yale<sup>1</sup>, marcadores sanguíneos valorados de forma aislada (proteína C-reactiva [PCR], procalcitonina [PCT], interleucina-6,...) o combinada (lab-score<sup>2</sup>) así como combinaciones clínico-analíticas (criterios de Rochester<sup>3</sup>).

La PCT ofrece potenciales ventajas en el diagnóstico precoz de infección bacteriana por su vida media más corta y su elevación más rápida, y es aparentemente un marcador más específico que la PCR en niños con IBG<sup>4</sup>. La mayoría de los estudios coinciden en que niveles bajos de PCT tienen un alto valor predictivo negativo (VPN) para la exclusión de bacteriemia y en la última década se ha introducido en muchos protocolos de manejo del niño con fiebre sin foco (FSF) en urgencias. Sin embargo, la PCT tiene también falsos positivos y falsos negativos (sensibilidad [S] entre el 70 y el 91% y especificidad [E] entre 59 y 85%<sup>5-7</sup>), hecho que condiciona que las decisiones clínicas no puedan basarse únicamente en este marcador.

La utilidad de la PCT como marcador evolutivo ha sido validada en diferentes estudios en adultos y su uso

para iniciar o suspender el tratamiento antibiótico en pacientes adultos parece seguro y eficaz, contribuyendo a una reducción importante del uso de antibióticos<sup>8,9</sup>. Sin embargo, hay pocos trabajos que evalúen el resultado del uso rutinario de la PCT en la práctica clínica (indicación de ingreso, repetición de pruebas analíticas, uso de antibióticos, estancia hospitalaria) y su coste en pediatría.

Este trabajo pretende evaluar si la determinación de PCT ha cambiado en nuestro centro la valoración y el manejo del lactante febril hospitalizado, así como comparar la S, E, valor predictivo positivo (VPP) y VPN de diferentes marcadores/scores en esta población. También evalúa el coste añadido de PCR y PCT sobre los scores clínico-analíticos tradicionales.

**Material y métodos**

Estudio descriptivo retrospectivo de 2 periodos de tiempo: enero-diciembre de 2009 (periodo 1: sin PCT) y enero-diciembre de 2011 (periodo 2: uso rutinario de PCT). El protocolo de manejo del lactante menor de 3 meses con fiebre fue el mismo durante los 2 periodos con la excepción del uso rutinario de la PCT en el periodo 2: para los lactantes de 1 a 3 meses con fiebre sin foco, nuestro protocolo se basa en los criterios de Rochester; para los neonatos el protocolo incluye analítica de sangre, orina y LCR, Rx tórax si clínica respiratoria, ingreso y valoración de antibióticos según clínica y resultados; y para los pacientes con diagnósticos específicos (bronquiolitis, infección de orina [ITU], neumonía, etc.) se aplicó el protocolo correspondiente. No

se añadió al protocolo ninguna recomendación sobre la valoración de la PCT.

Se incluyó a los pacientes con edades entre 7 y 90 días ingresados con fiebre (definida como temperatura axilar igual o superior a 37,5°C) en un hospital universitario. Se excluyó a aquellos pacientes en los que no se realizó analítica sanguínea. Se recogieron los siguientes datos: filiación, clínica, hemograma, PCR inicial y máxima, PCT inicial y máxima, sedimento de orina (SO)/tira reactiva de orina (TRO), score de Rochester, lab-score (PCR+PCT+TRO) calculado con analítica inicial, hemocultivo (HC), urocultivo (UC), estancia hospitalaria, uso de antibióticos y número de analíticas solicitadas. En casos seleccionados se dispuso también de cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR), detección de virus respiratorios por reacción en cadena de la polimerasa o antígeno VRS en aspirado nasofaríngeo y radiografía de tórax.

Para la definición de IBG se utilizaron los mismos criterios que Maniaci<sup>10</sup>, en resumen:

- **IBG confirmada:** si infección bacteriana focal en la exploración física (diferente a otitis media), bacteriemia, ITU, meningitis, neumonía bacteriana o gastroenteritis bacteriana definidas respectivamente por: HC positivo a un patógeno, UC por sondaje con más de 50.000 UFC de un solo germen o entre 10.000 y 49.000 si además se acompañaba de SO patológica (>5 leucocitos por campo)

o TRO patológica (nitritos o leucocitos positivos), cultivo de LCR positivo o bacteriemia con pleocitosis en LCR, cultivo positivo de líquido pleural o radiología compatible con neumonía bacteriana más cultivo de esputo o HC positivo a un patógeno respiratorio y, por último, coprocultivo positivo.

- **IBG posible:** si UC por sondaje con 10.000-49.000 UCF/ml de un solo germen con SO y TRO normal o si radiología compatible con neumonía pero sin confirmación bacteriológica en HC, cultivo de esputo o líquido pleural.
- **No IBG:** En el resto de los casos.

En el caso de UC con múltiples gérmenes se consideró como ITU confirmada si había >50.000 UFC de un germen predominante, y como ITU posible si había 50.000 UFC de varios gérmenes sin dominancia, independientemente del resultado del SO.

Los datos sobre costes analíticos se obtuvieron a partir del laboratorio de nuestro centro a fecha de diciembre de 2013: hemograma: 4,29 euros/determinación; PCR: 3,68 euros/determinación; PCT: 20,15 euros/determinación.

Se realizó el análisis de forma conjunta de todos los pacientes y también por subgrupos: pacientes con buen estado general, pacientes con FSF, pacientes con SO/TRO normal y pacientes menores de un mes. Se analizó la S, E, VPP y VPN de la PCT y PCR para diferentes puntos de corte (PCT  $\geq$  0,26;  $\geq$ 0,5;  $\geq$ 1;  $\geq$ 2 ng/ml; PCR  $\geq$  1;  $\geq$ 2,75;

**Tabla 1** Características clínicas y analíticas en los 2 periodos

	Periodo 1 n=109	Periodo 2 con PCT n=87	p
Varones: n (%)	64 (58,7)	55 (63,2)	0,521
Edad (días) <sup>a</sup>	9-90; 44,0 (23,9)	10-90; 45 (23,9)	0,765
Estancia (días) <sup>a</sup>	1-13; 5,0 (2,6)	2-11; 4,80 (2,19)	0,594
Fiebre <24h: n (%)	97 (89,0)	74 (85,1)	0,534
Clínica <sup>b</sup> n (%)			0,507
Respiratoria <sup>c</sup>	53 (48,6)	36 (41,4)	
Cutánea	2 (1,8)	5 (5,7)	
Gastrointestinal <sup>d</sup>	26 (23,8)	16 (18,4)	
Otra n	—	1 (1,1)	
Sin foco	38 (34,9)	35 (40,2)	
Leucocitos iniciales/mm <sup>3</sup> ( <sup>e</sup> )	11.260 (6.553)	12.034 (5.696)	0,392
Bandas iniciales/mm <sup>3</sup> ( <sup>e</sup> )	144 (524)	73 (173)	0,195
PCR inicial (mg/dl) <sup>e</sup>	2,3 (4,0)	2,73 (3,42)	0,426
PCT inicial (ng/ml) <sup>e</sup>	—	1,0 (2,8)	—
Sedimento patológico n (%)	18 (16,5)	16 (18,4)	
Bajo riesgo Rochester n (%)	45 (41,3)	39 (44,8)	0,618
N.º analíticas/paciente n (%)			0,893
1	63 (57,8)	53 (60,1)	
2	33 (30,3)	25 (28,7)	
>2	13 (11,9)	9 (10,3)	
Antibioticoterapia	69 (63,3)	57 (65,5)	0,748
ITU posible o confirmada	33 (30,3)	28 (32,2)	0,774
IBG posible o confirmada	41 (37,6)	35 (40,2)	0,592
IBG confirmada	26 (23,9)	27 (31,0)	0,185

<sup>a</sup> Rango; media (DE).

<sup>b</sup> Algunos pacientes tienen más de un tipo de clínica.

<sup>c</sup> Dificultad respiratoria, tos o mucosidad de vías altas.

<sup>d</sup> Diarrea o vómitos.

<sup>e</sup> Media (DE).

$\geq 4$ ;  $\geq 10$  mg/dl), criterios de Rochester<sup>3</sup>, SO (punto de corte:  $\geq 5$  leucocitos/campo y  $\geq 10$  leucocitos/campo) y lab-score (punto de corte  $\geq 3$ )<sup>2,11</sup> para el diagnóstico de IBG. Para el cálculo del lab-score se utilizó el resultado del SO en el caso de que no se dispusiera del resultado de la TRO.

Se analizó si el uso sistemático de la determinación de PCT había influido en el mayor/menor uso de antibióticos, estancia hospitalaria y repetición de analíticas.

Se consideró antibioticoterapia adecuada aquella situación en la que se prescribió antibiótico en pacientes con diagnóstico de IBG (posible o confirmada) y la no prescripción de antibióticos en los pacientes no IBG.

Se recogieron los datos a partir de las historias clínicas y registros del laboratorio en una hoja de cálculo (Microsoft Office Excel 2007) y se analizaron con el paquete estadístico SPSS 15.0 para Windows. Para la comparación de variables dicotómicas se utilizó el test de chi-cuadrado y para la comparación de variables cuantitativas el test de Student o U de Mann-Whitney con niveles alfa = 0,05. Se realizaron curvas ROC para la valoración del rendimiento de la PCR, PCT y leucocitosis en el diagnóstico de IBG posible o confirmada utilizando los datos obtenidos de los pacientes del periodo 2 con PCT disponible.

## Resultados

Se incluyó a 220 pacientes: 109 en el periodo 1 y 111 en el periodo 2; en este segundo periodo solo se dispuso de resultado de PCT en 87 pacientes. De los 220 pacientes, 78 (35,4%) tenían menos de 30 días de vida y 80 (36,4%) eran pacientes con FSF. Las características demográficas, clínicas y analíticas iniciales se recogen en la [tabla 1](#), sin diferencias estadísticamente significativas entre los 2 periodos.

Se diagnosticó IBG en 85 pacientes (38,6% del total de pacientes). Aunque el porcentaje de pacientes ingresados con IBG (posible o confirmada) fue discretamente mayor en el periodo en que se dispuso de PCT (37,6% en periodo 1 vs. 40,2% en el periodo 2 en pacientes con PCT realizada) la diferencia no fue significativa ( $p=0,59$ ).

La prevalencia de IBG (posible o confirmada) fue similar en los pacientes con edades  $<1$  mes y  $>1$  mes (39,4 y 37,5% respectivamente;  $p=0,77$ ) y en la mayoría de casos se trató de ITU.

Un total de 42 de los pacientes del primer periodo y 28 de los pacientes con PCT disponible del segundo periodo eran menores de un mes. La prevalencia de IBG posible o confirmada en este subgrupo de pacientes en los 2 periodos fue del 35,5 y 39,2%, respectivamente ( $p=0,76$ ). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en el uso de antibióticos entre los 2 periodos (66,6 y 78,6%;  $p=0,28$ ).

El número de analíticas realizadas y el porcentaje de pacientes que recibieron antibióticos fueron similares en los 2 periodos ([tabla 1](#)). Si comparamos la estancia entre los pacientes del periodo 1 y los pacientes del periodo 2 con PCT realizada (media de 2,6 y 2,2 días, respectivamente) la diferencia tampoco fue significativa ( $p=0,71$ ).

En la [tabla 2](#) se detallan los diagnósticos de los pacientes con IBG posible o confirmada en los 2 periodos.

De los 4 pacientes con bacteriemia (1 en periodo pre-PCT y 3 en periodo 2 con PCT realizada) todos tenían fiebre de menos de 12 h de evolución. Dos presentaban

**Tabla 2** Diagnósticos de los pacientes con IBG posible o confirmada en los 2 periodos

	Periodo 1 n = 41	Periodo 2 con PCT n = 36
Bacteriemia	1	3
<i>Enterococcus</i>		1
<i>N. meningitidis</i>	1	
<i>S. agalactiae</i>		1
<i>S. aureus</i>		1
Meningitis <i>E. coli</i> + ITU	1	
GEA <i>Campylobacter</i>		1
ITU	33	27
Neumonía	5	2
Mastitis		1
Omfalitis	1	1
Otitis media supurada		1

leucopenia, todos tenían PCR superior a 1 mg/dl (concretamente 6,9 mg/dl; 1,4 mg/dl; 1,5 mg/dl y 8,9 mg/dl) y los valores de PCT fueron 0,24 ng/ml; 0,38 ng/ml y 1,07 ng/ml.

En la [tabla 3](#) se muestran la S, E, VPP y VPN de los diferentes parámetros clínico-analíticos (con diferentes puntos de corte) para el diagnóstico de IBG posible o confirmada. El criterio más sensible fue el score de Rochester; el más específico, valores de PCR  $\geq 10$  mg/dl (aunque  $>1.500$  bandas/mm<sup>3</sup>, PCT  $\geq 2$  ng/ml o SO patológico tuvieron especificidades muy similares). El que mostró mejor VPP fue la PCR  $\geq 10$  mg/dl (100%) y el de mejor VPN los criterios de Rochester (76,8%). Los índices de Youden máximos fueron 0,424 para una valor de PCR de 2,35 mg/dl y de 0,345 para un valor de PCT 0,351 ng/ml.

Analizando el subgrupo de pacientes que ofrece más dificultades en su manejo (FSF y SO normal) los resultados fueron similares ([tabla 4](#)). De los 24 pacientes con FSF y SO normal en los que se dispuso de PCR y PCT, utilizando los valores propuestos en el «lab score»<sup>11</sup> como punto de corte (PCR  $\geq 4$  mg/dl, PCT  $\geq 0,5$  ng/ml), 2 de los 5 pacientes con IBG posible o confirmada tenían ambos marcadores negativos.

En el subgrupo de pacientes menores de un mes ( $n=28$ ) el VPN de la PCT (punto de corte 0,5 ng/ml) fue de 75%: de los 20 pacientes con PCT  $< 0,5$  ng/ml, 5 fueron diagnosticados de IBG.

Si consideramos solo los pacientes con FSF ( $n=80$ ), 35 pacientes (43,8%) tenían una IBG confirmada o posible (94% ITU). Las características clínicas y analíticas, según tuvieron IBG o no, se describen en la [tabla 5](#). Los valores iniciales de PCR, PCT y leucocitos y el valor máximo de PCR fueron significativamente diferentes en los pacientes con IBG comparados con los no-IBG, no así el valor máximo de la PCT, que fue similar en los 2 grupos.

Recibieron antibioticoterapia adecuada el 72,5% de los pacientes del periodo 1 y el 73,6% de los pacientes en los que se dispuso de valor de PCT en el periodo 2, sin que la diferencia fuera estadísticamente significativa.

El coste analítico de los pacientes en el periodo 2 fue el triple que en el periodo 1 (11,1 euros/paciente de media (SD 4,95) en el periodo 1 y 38,7 euros (SD 16) en el periodo 2 con PCT,  $p=0,000$ ).

**Tabla 3** Sensibilidad, especificidad, valores predictivos, coeficientes de probabilidad (CP) y índices de Youden de diferentes parámetros para IBG (posible o confirmada) en el conjunto de todos los pacientes (n = 220)

	S en %	E en %	VPP en %	VPN en %	CPP	CPN	Youden
Leucocitos (<5000 o >15.000)	37,6	69,7	44,4	63,7	1,19	0,91	0,07
Bandas (>1.500/mm <sup>3</sup> )	0	98,5	0	60,5	0,00	1,02	-0,015
Rochester	74,4	54,5	51,2	76,8	1,64	0,47	0,289
Sedimento orina patológico <sup>a</sup>	39,0	97,4	91,4	69,9	15,00	0,63	0,364
Sedimento orina patológico <sup>b</sup>	43,9	92,4	80,0	70,5	5,78	0,61	0,363
PCR inicial (≥ 1 mg/dl)	70,6	58,1	52,6	75,0	1,68	0,51	0,287
PCR inicial (≥ 2,75 mg/dl)	49,4	86,0	70,0	72,1	3,53	0,59	0,354
PCR inicial (≥ 4 mg/dl)	34,1	93,0	76,3	68,2	4,87	0,71	0,271
PCR inicial (≥ 10 mg/dl)	9,4	100	100	62,6	—	0,91	0,094
PCT inicial (≥ 0,26 ng/ml) <sup>c</sup>	66,7	51,0	49,0	68,4	1,36	0,65	0,177
PCT inicial (≥ 0,5 ng/ml) <sup>c</sup>	41,7	78,4	57,7	65,6	1,93	0,74	0,201
PCT inicial (≥ 1 ng/ml) <sup>c</sup>	30,6	90,2	68,8	64,8	3,12	0,77	0,208
PCT inicial (≥ 2 ng/ml) <sup>c</sup>	19,4	98,0	87,5	63,3	9,70	0,82	0,174
Lab-score (≥ 3) <sup>c</sup>	45,7	93,9	84,2	70,7	7,49	0,58	0,396

<sup>a</sup> >10 leucocitos/campo en orina centrifugada.

<sup>b</sup> >5 leucocitos/campo en orina centrifugada.

<sup>c</sup> Solo en periodo 2 con PCT disponible (n = 87).

En la [figura 1](#) se representan las curvas ROC obtenidas para la PCR, PCT, leucocitosis, bandas, PCR+PCT y lab-score. El área bajo la curva para la PCR fue superior a la de la PCT (0,752 y 0,648 respectivamente) pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0,196). El lab-score muestra un área bajo la curva discretamente superior al uso de la PCR de forma aislada o junto con la PCT, pero tampoco alcanza significación estadística (p = 0,399).

## Discusión

La PCT se introdujo en nuestro hospital en el año 2010. Inicialmente solo se solicitaba en casos seleccionados, pero a partir de 2011 se pasó a utilizar de forma rutinaria en la evaluación del lactante febril. Los resultados de este estudio muestran que la utilización rutinaria de PCT no ha cambiado el manejo de los pacientes menores de 3 meses hospitalizados.

La mayoría de los estudios publicados en pediatría sobre PCT se han realizado en pacientes con FSF en

urgencias<sup>5,6,12,13</sup>. Estos estudios apoyan la utilidad de la PCT como marcador predictivo de enfermedad bacteriana potencialmente grave (bacteriemia, sepsis, sepsis de origen urinario y neumonía grave) en este escenario.

Los valores predictivos de la PCT que obtuvimos fueron significativamente diferentes a los publicados en series que incluían pacientes menores de 36 meses tratados en urgencias<sup>7</sup>: en nuestro estudio el VPN osciló entre 63 y 81% para los diferentes puntos de corte de PCT (0,26 ng/ml; 0,5 ng/ml; 1 ng/ml), muy lejos de los valores cercanos al 100% de otros estudios. Esta diferencia podría deberse a que nuestro trabajo incluye solo pacientes ingresados: es una población seleccionada con una prevalencia de IBG superior a la de los estudios realizados en urgencias (mayor porcentaje de pacientes con edades <1 mes, no cumplir criterios de bajo riesgo de Rochester, etc.). La prevalencia de IBG confirmada en nuestro estudio fue 31,3%, similar al 26,4% del estudio de Bressan<sup>11</sup> pero claramente superior a la de estudios como el de Maniaci<sup>10</sup> (9,7%).

El estudio multicéntrico de Fernández-López<sup>14</sup> compara diferentes marcadores en 352 niños de 1-36 meses de edad

**Tabla 4** Sensibilidad, especificidad, valores predictivos y coeficientes de probabilidad (CP) en pacientes con fiebre sin foco y sedimento de orina normal (<10 leucocitos/campo) para IBG posible o confirmada (n = 61)

	S en %	E en %	VPP en %	VPN en %	CPP	CPN
Leucocitos iniciales (<5.000 o >15.000)	44,4	73,8	42,1	75,6	1,69	0,75
Bandas iniciales (>1.500/mm <sup>3</sup> )	0	100	0	70,0		1,00
Rochester	66,7	58,1	40,0	80,6	1,59	0,57
PCR inicial (>1 mg/dl)	52,9	64,3	37,5	77,1	1,48	0,73
PCR inicial (>4 mg/dl)	29,4	97,6	83,3	77,4	12,25	0,72
PCR inicial (>10 mg/dl)	0	100	0	71,2		1,00
PCT inicial (>0,26 ng/ml) <sup>a</sup>	50,0	57,9	27,3	78,6	1,19	0,86
PCT inicial (>0,5 ng/ml)a	33,3	84,2	40,0	80,0	2,11	0,79
PCT inicial (>1 ng/ml)a	33,3	89,5	50,0	81,0	3,17	0,75

<sup>a</sup> Solo en periodo 2 (n = 25).

**Tabla 5** Características de los pacientes con fiebre sin foco clasificados según IBG (n = 80)

	No-IBG	IBG posible o confirmada	p
N	46	34	
Varones: n (%)	24 (52,2)	24 (70,6)	0,097
Edad (días)	37,8 (23,6)	46,8 (25,9)	0,061
Estancia (días)	4,76 (2,39)	6,12 (1,95)	0,022
Fiebre <24 h: n (%)	45 (97,8)	31 (91,2)	0,177
Leucocitos/mm <sup>3</sup>	8.877 (4.979)	12.496 (7.328)	0,047
Bandas/mm <sup>3</sup>	28 (95)	87 (168)	0,031
PCR inicial (mg/dl)	1,02 (1,45)	3,69 (4,25)	<0,005
PCR máxima (mg/dl)	1,24 (1,63)	3,97 (4,18)	<0,005
PCT inicial (ng/ml) <sup>a</sup>	0,39 (0,46)	2,54 (5,66)	0,031
PCT máxima (ng/ml) <sup>b</sup>	1,09 (2,69)	4,74 (13,52)	0,094
Sedimento patológico n (%)	2 (4,4)	16 (47,1)	<0,005
Bajo riesgo Rochester n (%)	26 (56,5)	6 (17,6)	<0,005
N.º de analíticas n (%)			
1	23 (50,0)	22 (58,8)	
2	17 (37,0)	8 (23,5)	
>2	6 (13,0)	6 (17,6)	
Antibioticoterapia n (%)	27 (60,0)	34 (97,1)	<0,005
Antibiótico adecuado n (%)	19 (41,3)	34 (100)	<0,005
ITU posible o confirmada n (%)	0	32 (94,1)	<0,005
IBG confirmada n (%)	0	27 (79,4)	<0,005

Valores de edad, estancia, leucocitos, bandas, PCR y PCT expresados como media (DE).

<sup>a</sup> Total de 35 pacientes.

<sup>b</sup> Total de 39 pacientes: en 4 pacientes no se disponía de PCT inicial.

con FSF en urgencias y concluye que el mejor marcador es la PCT con un punto de corte de 0,53 ng/ml (S = 65,5%; E = 94,3%). En nuestro estudio, un punto de corte similar (PCT 0,5 ng/ml) solo obtuvo una S del 41,7%, y una E del 78,4%.

En cuanto a la PCR, observamos que con un punto de corte de 1 mg/dl se alcanza una S del 70% y un VPN del 75% (superior a lo que obtuvimos con la PCT), aunque el VPP y la E fueron bajos (75 y 58,1% respectivamente). De hecho, de los 12 pacientes ingresados con FSF, SO normal y PCR < 1 mg/dl, solo uno tuvo una IBG (ITU), con una PCT inicial de 0,18 ng/ml. De los 24 pacientes con FSF y SO normal no hubo ningún caso de IBG posible o confirmada que tuviera PCR < 1 mg/dl y PCT > 0,5 ng/ml.

Analizando el lab-score propuesto por Galetto-Lacour et al. en 2008, hemos obtenido valores similares a los publicados por Bressan<sup>11</sup> con S = 45,7% y E = 93,9% para un punto de corte de 3, por lo que tampoco este score parece ofrecer ventajas claras sobre la PCR de forma aislada.

En el metaanálisis publicado en 2010<sup>5</sup> se concluye que la principal virtud de la PCT es descartar la presencia de IBG. Por lo tanto, esperaríamos encontrar o un menor número de ingresos o un mayor porcentaje de pacientes con diagnóstico final de IBG en el periodo en el que se dispuso de PCT. El hecho de que esto no suceda en nuestro estudio podría atribuirse a un número insuficiente de pacientes para alcanzar significación estadística o a la falta de confianza en este marcador de los pediatras que indicaron el ingreso: 19 de los 87 pacientes ingresados durante el periodo 2 tenían FSF, SO normal y valores de PCT < 0,5 ng/ml.

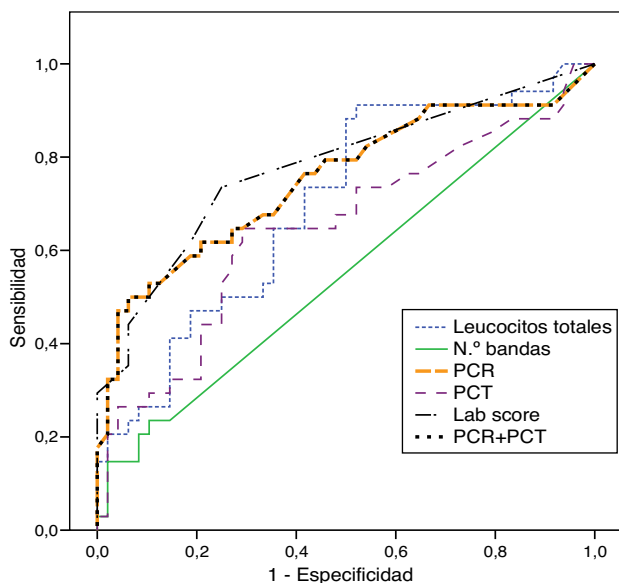
En los últimos años se han publicado múltiples estudios en los que se determinan puntos de corte óptimos de la PCT para el diagnóstico de IBG, diferenciación entre enfermedad

vírica y bacteriana y diferenciación entre infección bacteriana invasiva y no invasiva (pielonefritis vs. cistitis<sup>15,16</sup>). Estos puntos de corte oscilan entre 0,12 ng/ml y 1 ng/ml. Esta variabilidad puede contribuir en parte a la baja confianza absoluta en este marcador.

Buendía<sup>17</sup>, a través del diseño de un modelo económico de costo-efectividad estructurado, utilizando la técnica de análisis de decisiones, compara la PCT, la PCR y los criterios de Rochester para el diagnóstico de IBG en el lactante menor de 3 meses y demuestra el mayor coste que implica la PCT. En nuestro estudio objetivamos un coste analítico 3 veces superior en el periodo en el que se solicitó PCT en comparación con el primer periodo. Dado que en ambos periodos no hay diferencias en el porcentaje de pacientes ingresados con diagnóstico final de IBG y que el porcentaje de pacientes con antibiótico adecuado es similar, no parece que en nuestro caso el uso de la PCT haya supuesto tampoco un ahorro.

Nuestros hallazgos también coinciden con los resultados de otros estudios que valoran el efecto del uso de la PCT: Lacroix<sup>18</sup> en el estudio prospectivo comparando el lab-score con los marcadores tradicionales (PCR, leucocitos y bandas) no encuentra diferencias en la prescripción de antibióticos o ingreso hospitalario.

El temor a que al ir añadiendo marcadores (sin retirar los antiguos) pueda condicionar un número superior de ingresos y tratamientos antibióticos por hallarse elevado solo uno de los parámetros (es decir, ingresar pacientes por PCT elevada exclusivamente) no se confirmó en nuestro estudio: en el periodo 1 ingresaron 13 pacientes con FSF y bajo riesgo de IBG según los criterios de Rochester y 18 en el periodo 2 (11,9 vs. 16,2%; p = 0,36). El número de pacientes con FSF,



Variable	Área bajo la curva	Intervalo de confianza
Leucocitos totales	0,699	0,584-0,814
N.º bandas	0,551	0,423-0,680
PCR	0,752	0,639-0,865
PCT	0,648	0,522-0,773
PCR+ PCT	0,752	
Lab-score	0,779	0,673-0,886

**Figura 1** Curvas ROC para la valoración de IBG posible o confirmada de número de leucocitos, número de bandas, PCR, PCT, PCR+PCT y lab-score.

bajo riesgo según criterios de Rochester y PCR inferior a 1 mg/dl fue similar en ambos periodos (9 y 10 pacientes, respectivamente).

Las debilidades de nuestro estudio son su naturaleza retrospectiva, el reducido número de pacientes con FSF y el hecho de que pacientes considerados como no IBG recibieran tratamiento antibiótico, sin poder garantizar en estos casos que no tuvieran IBG.

A pesar de la menor calidad científica de los estudios retrospectivos, consideramos que el evaluar y compartir los resultados de introducir nuevas herramientas diagnósticas en la práctica habitual es imprescindible para una buena práctica clínica.

En resumen, en nuestro centro el empleo de la PCT en el manejo del lactante febril menor de 3 meses hospitalizado no resultó en una disminución del uso de antibióticos, número de analíticas ni estancia hospitalaria. Tampoco parece haber mejorado la selección de los pacientes que son ingresados (% IBG similar en el periodo en que se utilizó la PCT de forma rutinaria y en el periodo sin PCT) aunque este dato debería ser confirmado en un estudio prospectivo

que asignara de forma aleatoria la realización/no realización de PCT y valorara si hay diferencias en el porcentaje de pacientes que ingresan.

Los biomarcadores nos proporcionan una información adicional a la valoración clínica, pero también pueden suponer un coste añadido significativo, no solo por el coste de la misma prueba sino porque puede inducir a realizar tratamientos o ingresos. En el caso del lactante febril hospitalizado menor de 3 meses, en el que la ITU es el principal diagnóstico de IBG, la introducción de la PCT no parece haber tenido un impacto clínico significativo en nuestro centro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, Dolan TF, Forsyth BW, DeWitt TG, et al. Observation scales to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics*. 1982;70:802-9.
- Lacour AG, Zamora SA, Gervais A. A score identifying serious bacterial infections in children with fever without source. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:654-6.
- Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC, White KC, Fisher DJ, Dagan R, et al. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection-an appraisal of the Rochester criteria and implications for management. *Febrile Infant Collaborative Study Group. Pediatrics*. 1994;94:390-6.
- Deis JN, Creech CB, Estrada CM, Abramo TJ. Procalcitonin as a marker of severe bacterial infection in children in the emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26:51-60.
- Marín Reina P, Ruiz Alcántara I, Vidal Micó S, López-Prats Lucea JL, Modesto I, Alapont V. Exactitud del test de procalcitonina en el diagnóstico de bacteriemia oculta en pediatría: revisión sistemática y metaanálisis. *An Pediatr (Barc)*. 2003;2010:403-12.
- Yo C-H, Hsieh P-S, Lee S-H, Wu J-Y, Chang S-S, Tasi K-C, et al. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: A systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2012;60:591-600.
- Pacifico L, Osborn JF, Natale F, Ferraro F, De Curtis M, Chiesa C. Procalcitonin in pediatrics. *Adv Clin Chem*. 2013;59:203-63.
- Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD007498.
- Soni NJ, Samson DJ, Galaydick JL, Vats V, Pitrak DL, Aronson N. Procalcitonin-guided antibiotic therapy. *Agency for Healthcare Research and Quality (US)*; 2012.
- Maniaci V, Dauber A, Weiss S, Nylan E, Becker KL, Bachur R. Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections. *Pediatrics*. 2008;122:701-10.
- Bressan S, Gomez B, Mintegi S, da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, et al. Diagnostic performance of the lab-score in predicting severe and invasive bacterial infections in well-appearing young febrile infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:1239-44.
- Thompson M, van den Bruel A, Verbakel J, Lakhpanpaul M, Haj-Hassan T, Stevens R, et al. Systematic review and validation of prediction rules for identifying children with serious infections in emergency departments and urgent-access primary care. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2012;16:1-100.

13. Luaces-Cubells C, Mintegi S, García-García J-J, 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;31:645–7.
14. Fernández Lopez A, Luaces Cubells C, García García JJ, Fernández Pou J, Spanish Society of Pediatric Emergencies. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: Results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:895–903.
15. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, Martinot A, Prat C, Galetto-Lacour A, et al. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: A European multicenter case cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162:1157–63.
16. Leroy S, Fernandez-Lopez A, Nikfar R, Romanello C, Bouissou F, Gervais A, et al. Association of procalcitonin with acute pyelonephritis and renal scars in pediatric UTI. *Pediatrics*. 2013;131:870–9.
17. Buendia A, Colantonio L. Costo-efectividad de la proteína c reactiva, procalcitonina y escala de Rochester: Tres estrategias diagnósticas para la identificación de infección bacteriana severa en lactantes febriles sin foco. *Value Health Reg Issues*. 2013;2:375–80.
18. Lacroix L, Manzano S, Vandertuin L, Hugon F, Galetto-Lacour A, Gervais A. Impact of the lab-score on antibiotic prescription rate in children with fever without source: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2014;9:e115061.