



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Procalcitonina sérica como marcador de infección bacteriana comprobada por medio de cultivo en niños hospitalizados en la Fundación Hospital de la Misericordia (HOMI).

Diana Marcela González Rangel

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría

Bogotá, Colombia

2014

Procalcitonina sérica como marcador de infección bacteriana comprobada por medio de cultivo en niños hospitalizados en la Fundación Hospital de la Misericordia (HOMI).

Diana Marcela González Rangel

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

Especialista Pediatría

Director:

Dr. Omar Quintero, Pediatra

Docente Departamento de Pediatría Universidad Nacional de Colombia

Codirector:

Dr. Germán Camacho, Infectólogo Pediatra

Docente Departamento de Pediatría Universidad Nacional de Colombia

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría

Bogotá, Colombia

2014

Resumen

Introducción: La procalcitonina es un reactante de fase aguda que ha mostrado ser un marcador sensible y específico para identificar infecciones bacterianas tanto en niños como en adultos por su correlación con los resultados de los cultivos. Se ha estudiado en diversas patologías, principalmente de carácter sistémico.

Objetivo: Determinar el valor diagnóstico de la procalcitonina sérica como marcador de infección bacteriana comprobada por medio de cultivo en niños hospitalizados en la Fundación Hospital de la Misericordia (HOMI).

Diseño: Estudio observacional retrospectivo de pruebas diagnósticas, se incluirán pacientes entre 7 días y 18 años que se les haya tomado niveles de procalcitonina y cultivos de cualquier muestra el mismo día, se calcularán las características operativas para los distintos puntos de corte de la procalcitonina sérica y se generará una curva ROC para establecer el mejor punto de corte.

Resultados: se incluyeron 274 muestras de PCT, correspondientes a 162 pacientes, 96 eran niños (59%) y 66 eran niñas (41%), la mediana de edad fue 1,5 años (19 días – 13.8 años), la mayoría lactantes (60%). El sitio más frecuente de solicitud fue en la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico (62%). El diagnóstico más frecuente fue neumonía bacteriana (39%) seguido de sepsis (18%). De los 274 cultivos, el 81% fueron hemocultivos. El principal germen aislado en todos los cultivos fueron *Escherichia coli*. La PCT con punto de corte $>0.5\text{ng/ml}$ mostró S76%, E46%, VPP 23%, VPN 90% para predecir sepsis con AUC 0.6899 y con punto de corte $>2\text{ng/ml}$ mostró S53%, E 69%, VPP 27% y VPN 87%. Se encontró diferencia significativa en recibir tratamiento antibiótico antes y después de la PCT con $p=0.036$ y $p<0,001$ respectivamente. Se encontró de forma estadísticamente significativa que a mayor valor de PCT mayor mortalidad ($p=0.003$). La PCT mostró mejor rendimiento que la PCR, leucocitos y RAN

para predecir sepsis. En este estudio los puntos óptimos de para PCT >0,7 (S71%, E55%), PCR > 70mg/dl (S60%, E55%), leucocitos >13.000 (S62%, E56%), RAN >6900 (S56% y E51%) para predecir sepsis.

Conclusión: En comparación con PCR, leucocitos y RAN, la PCT es más eficiente a la hora de predecir sepsis en niños hospitalizados en la Fundación Hospital de la Misericordia.

Palabras clave: Procalcitonina, cultivos, infección, sepsis, neonatos, lactantes, niños.

Abstract

Introduction: Procalcitonin is an acute phase reactant that has shown to be a sensitive and specific marker for identifying bacterial infections in both children and adults for its correlation with crop. It has been studied in several diseases, mainly systemic.

Objective: To determine the diagnostic value of serum procalcitonin as a marker of bacterial infection proven by culture in hospitalized children at the Mercy Hospital Foundation (HOMI).

Design: Retrospective observational study of diagnostic tests, patients between 7 days and 18 years who has taken them procalcitonin levels and cultures of any sample on the same day are included, the operating characteristics for different cutoffs of serum procalcitonin be calculated and an ROC curve was generated to determine the best cutoff.

Results: - The most infants PCT 274 samples, corresponding to 162 patients, 96 were children (59%) and 66 were girls (41%), the median age was 1.5 years (13.8 years 19 days) were included (60%). The most frequent site of application was in the Pediatric Intensive Care Unit (62%). The most common diagnosis was bacterial pneumonia (39%) followed by sepsis (18%). Of the 274 crops, 81% were blood cultures. The main isolated in all crops were Escherichia coli germ. The PCT cutoff > 0.5ng / ml showed S76% E46%, PPV 23%, NPV 90% for predicting sepsis with AUC 0.6899 and cutoff > 2 ng / ml showed

S53%, E 69%, PPV 27 % and NPV 87%. Significant difference was found in antibiotic treatment before and after the PCT with $p = 0.036$ and $p < 0.001$ respectively. We found statistically significantly greater value than PCT higher mortality ($p = 0.003$). The PCT showed better performance than CRP, leukocytes and RAN to predict sepsis. In this study points to the optimum PCT > 0.7 (S71% E55%), PCR > 70mg / dl (S60% E55%), WBC > 13,000 (S62% E56%) ANC > 6900 (S56 % and E51%) to predict sepsis.

Conclusion: Compared with CRP, leukocytes and RAN, the PCT is more efficient in predicting sepsis in hospitalized children at the Mercy Hospital Foundation.

Keywords: Procalcitonin, cultures, infection, sepsis, neonates, infants, children.

Tabla de contenido

	Pág.
Resumen	IV
Lista de figuras	XI
Lista de tablas	XII
Introducción	¡Error! Marcador no definido.
Justificación	2
3 Objetivos	4
3.1 Objetivo general.....	4
3.2 Objetivos específicos	4
4. Metodología	5
5. Marco Teórico	10
5.1. Introducción.....	10
5.2. Biomarcadores de infección en pediatría.....	10
5.2.1 Procalcitonina.....	10
5.2.2 Otros biomarcadores	12
5.3 Procalcitonina y sepsis en niños	12
5.4 Procalcitonina y el niño críticamente enfermo	13
5.5 Procalcitonina y sepsis neonatal	14
5.6 Procalcitonina y fiebre de origen desconocido en niños	15
5.7 Procalcitonina y meningitis en niños	15
5.8 Procalcitonina e infección urinaria en niños	16
5.9 Procalcitonina y neumonía en niños.....	17
5.10 Procalcitonina e infecciones osteoarticulares en niños.....	17
5.11 Procalcitonina y neutropenia febril en niños	18
5.12 Procalcitonina y apendicitis en niños.....	19

- X Procalcitonina sérica como marcador de infección bacteriana comprobada por medio de cultivo en niños hospitalizados en la Fundación Hospital de la Misericordia (HOMI).
-

6. Resultados	21
6.1 Características de la muestra estudiada	21
6.2 Resultados de laboratorio	23
6.3 Características operativas de PCT	25
6.4 Relación de valores de PCT con variables clínicas.....	28
6.5 Relación de PCT con el tipo de germen aislado en los cultivos	30
6.6 Características operativas de PCR, VSG, leucocitos y RAN.....	30
7. Discusión	37
8. Conclusiones	47
9. Bibliografía	51
Anexo 1: Formulario de recolección.	58

Lista de figuras

Figura 1 Flujo de pacientes del estudio	21
Figura 2- Diagnósticos principales.....	23
Figura 3- Curva ROC de PCT para sepsis.....	25
Figura 4- Curva ROC de PCT para predecir urocultivo positivo.....	26
Figura 5- Curva ROC de PCT en neumonía bacterémica.....	28
Figura 6- Curva ROC para PCT, PCR, leucocitos RAN como predictores de sepsis	34

Lista de tablas

	Pág.
<u>Tabla 1- Operacionalización de las variables</u>	7
<u>Tabla 2- Cronograma de actividades</u>	9
<u>Tabla 3- Variables demográficas, clínicas y estancia</u>	22
<u>Tabla 4- Distribución de tipos de cultivo según resultado</u>	24
<u>Tabla 5- Listado de aislamientos microbiológicos</u>	24
<u>Tabla 6- Características operativas de PCT para sepsis</u>	25
<u>Tabla 7- Características operativas de la PCT para predecir urocultivo positivo</u>	26
<u>Tabla 8- Características operativas de PCT en neumonía bacterémica</u>	27
<u>Tabla 9- Relación de valores de PCT con recibir antibiótico antes o después del resultado</u>	29
<u>Tabla 10- Relación de los valores de PCT con el diagnóstico</u>	29
<u>Tabla 11- Relación de valores de PCT con estado al momento del alta</u>	30
<u>Tabla 12- Relación valores PCT con tipo de germen</u>	30
<u>Tabla 13- Relación valores PCT y PCR</u>	31
<u>Tabla 14- Distribución de valores de leucocitos y RAN</u>	31
<u>Tabla 15- Relación de PCR, leucocitos y RAN con hemocultivos</u>	33
<u>Tabla 16- Características operativas de PCT, PCR, leucocitos y RAN con puntos de corte estándar</u>	34
<u>Tabla 17- Comparación curvas ROC de PCT, PCR, leucocitos y RAN</u>	35
<u>Tabla 18- Características operativas de PCT, PCR, leucocitos y RAN con puntos de corte comúnmente recomendados</u>	35
<u>Tabla 19- Características operativas de PCT, PCR, leucocitos y RAN con puntos de corte de este estudio para predecir sepsis</u>	

1.Introducción

Durante la atención de los pacientes en las instituciones hospitalarias el personal médico enfrenta retos diagnósticos y terapéuticos derivados de la necesidad de identificar con la mayor eficacia y rapidez la condición que padece el paciente. En el caso de la población pediátrica, el síndrome febril es una de las causas más frecuentes de consulta (1), y aunque la mayoría de veces se logra identificar la causa dentro de un amplio margen de posibilidades, en otras ocasiones el interrogatorio y examen físico no son suficientes, requiriendo que el médico emprenda una investigación clínica que le permita confirmar su impresión diagnóstica o identificar que pacientes tienen el riesgo de tener una infección bacteriana grave que requiera manejo hospitalario y probablemente antibiótico (2). Para esto se han establecido múltiples protocolos y guías de manejo, que según la edad y patología de base del paciente, permiten orientar esta investigación clínica, apoyándose en estudios de laboratorio, que permiten aumentar la certeza diagnóstica y facilitar la toma de decisiones médicas (3).

Es en éste contexto que cobran importancia los biomarcadores de infección, dentro de los más utilizados en la práctica clínica del pediatra encontramos la Proteína C Reactiva (PCR), Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), el conteo leucocitario y más recientemente la procalcitonina (PCT), que con mayor o menor certeza, permiten descartar o confirmar, por medio de la sumatoria de criterios y probabilidades, un diagnóstico presuntivo y en consecuencia instaurar un tratamiento empírico adecuado y oportuno, que en espera del diagnóstico definitivo por medio de cultivos, termine en un desenlace favorable para el paciente (4,5).

La procalcitonina, se ha posicionado como un importante biomarcador sanguíneo en el estudio de síndromes febriles en niños en la última década, por su potencial habilidad para predecir infecciones bacterianas localizadas o sistémicas como es el caso de sepsis en todas las edades, riesgo de bacteremia en fiebre sin foco, pielonefritis, artritis séptica; discriminar etiología viral de bacteriana y así orientar el adecuado uso de antibióticos como en infección respiratoria baja, neumonía, meningitis; en pacientes desde la edad neonatal incluyendo prematuros hasta la adolescencia; en condiciones especiales como el cáncer y la neutropenia febril, trasplante y las enfermedades autoinmunes (6). Teniendo en cuenta que todas estas condiciones médicas son altamente prevalentes en la práctica clínica diaria del pediatra en Colombia, que la literatura científica reporta alta eficacia

diagnóstica con sensibilidades y especificidades cercanos a lo ideal, que en el país se cuenta con ésta tecnología en salud y con un registro de historia clínica sistematizado, se decidió evaluar de forma retrospectiva el comportamiento que hasta el momento ha tenido este biomarcador como predictor de infección bacteriana en un hospital pediátrico de tercer nivel de Bogotá.

Se espera que los resultados de este estudio sean una herramienta para todos los médicos involucrados en el cuidado de la salud de los niños que son atendidos en la Fundación hospital de la Misericordia, no solo para aumentar su conocimiento sobre el tema, sino para optimizar la solicitud, interpretación y uso de la procalcitonina como biomarcador de infección bacteriana en los pacientes que atienden a diario, de tal forma que se mejore cada día su práctica profesional y se direccionen el uso de antibióticos en la institución. Así mismo, se espera que se incentiven nuevas investigaciones al respecto en ésta y otras instituciones de salud de nuestro país, que aporten evidencia científica que permita fortalecer el uso de nuevas tecnologías en salud.

La principal limitación de éste estudio es su carácter retrospectivo, que si bien es el primer paso en investigación cuando se quiere evaluar el desempeño de una ayuda diagnóstica, no permite realizar intervenciones experimentales y es más susceptible de sesgos. Sin embargo, se espera que después de caracterizar el desempeño de los primeros años de uso de la procalcitonina en la fundación Hospital de la Misericordia, se tenga una base apropiada que permita la realización de investigaciones clínicas prospectivas.

2. Justificación

La procalcitonina, uno de los biomarcadores de infección más recientes, lleva dos décadas siendo estudiado, especialmente los últimos 10 años en el campo de la pediatría, con un respaldo literario internacional importante para su aplicación en múltiples patologías y rangos de edad. Está disponible en Colombia y viene siendo utilizado en los últimos 5 años de forma cada vez mayor y con gran acogida en el cuerpo médico, y concretamente desde el año 2010 en la Fundación Hospital de la Misericordia, en donde hasta el momento no se han realizado investigaciones para evaluar su aplicación, situación que incentivó la realización de este estudio, de carácter retrospectivo, para evaluar el desempeño de este biomarcador en la identificación de las patologías bacterianas frecuentes en la práctica pediátrica, comparándolo con cultivos que es el estándar de oro para el diagnóstico de las enfermedades infecciosas, y contextualizarlo a la epidemiología y características propias de los niños colombianos que son atendidos en esta institución de tercer nivel de complejidad en la ciudad de Bogotá.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Determinar el valor diagnóstico de la procalcitonina sérica como marcador de infección bacteriana comprobada por medio de cultivo en niños hospitalizados en la Fundación Hospital de la Misericordia (HOMI).

3.2 Objetivos específicos

- Describir las características demográficas y clínicas de la población estudiada.
- Establecer la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y área bajo la curva ROC de la procalcitonina sérica como marcador diagnóstico para predecir la presencia de un cultivo positivo de cualquier muestra (hemocultivos, urocultivo, cultivo de líquido cefalorraquídeo, cultivo de otros líquidos corporales) en niños de 7 días a 18 años de edad con sospecha clínica de infección bacteriana hospitalizados en el HOMI.
- Establecer si existe relación entre los niveles de procalcitonina y el tipo agente microbiológico aislado en los cultivos.
- Describir el comportamiento de otros marcadores inflamatorios como la PCR, VSG, conteo de leucocitos y neutrófilos en relación con los valores de procalcitonina y los cultivos.

4. Metodología

- **Pregunta de investigación:** ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de la procalcitonina como predictor de infección bacteriana comprobada por medio de cultivo en los niños hospitalizados en la Fundación Hospital de la Misericordia?
- **Diseño:** se realizó un estudio observacional retrospectivo de pruebas diagnósticas. La prueba evaluada es la procalcitonina sérica, y el estándar de oro son los cultivos bacterianos en cualquier muestra. Se escogió un diseño retrospectivo para garantizar su viabilidad económica y metodológica.
- **Entorno:** Este estudio se realizó con el aval del Departamento de Pediatría de la Universidad Nacional de Colombia, fue conducido en La Fundación Hospital de la Misericordia, un hospital pediátrico de tercer nivel de complejidad ubicado en la ciudad de Bogotá, de carácter universitario, que brinda atención a población pediátrica local y de otras partes del país tanto del régimen contributivo como subsidiado, entre el año 2013 y 2014.
- **Población:** Se incluyeron pacientes desde 7 días hasta 18 años de vida que requirieron manejo hospitalario en la Fundación Hospital de la Misericordia entre mayo y diciembre de 2010, a quienes se les realizó medición de procalcitonina sérica y toma de cultivos de cualquier muestra (hemocultivos, urocultivo, cultivo de LCR, cultivo de otros líquidos corporales como pleural, articular, peritoneal), con una diferencia máxima de 24 horas entre la toma de ambos laboratorios. Se incluyeron sólo las mediciones y cultivos procesados por el laboratorio de la Institución. Los pacientes a quienes se les realizaron varias mediciones que cumplieran con estos criterios se incluyeron en registros independientes. Se excluyeron los neonatos menores de 7 días de vida por el aumento fisiológico de la procalcitonina que éstos presentan, las mediciones o cultivos tomados en otras instituciones. Los cultivos con aislamientos considerados contaminación o colonización por el médico tratante se consideraron negativos.

- **Parámetros de laboratorio:** en la Fundación Hospital de la Misericordia se realiza medición de la PCT por electroquimioluminiscencia prueba Cobas Roche®, la PCR por prueba cualitativa Spinreact®, la VSG es una prueba cualitativa manual, el hemograma es de tercera generación de Roche XT1800®, y los cultivos se procesan a través del sistema Bact Alert 3D y Vitek 2 Compact. Los rangos establecidos por cada variable están consignados en la tabla de operacionalización de las variables (Tabla 1).
- **Cálculo de tamaño de muestra:** para cumplir con el objetivo principal del estudio estimó que se requerían 197 muestras. Se usaron los siguientes parámetros: Poder estadístico (1-beta): 80%, Nivel de confianza (1-alfa): 95%, Área bajo la curva esperada: 0.8, Valor de área bajo la curva para la hipótesis nula: 0.6, Probabilidad que un paciente con fiebre tenga un cultivo positivo: 30%. Se usó la fórmula de Hanley y McNeil para el cálculo, usando la versión de prueba del programa MedCalc versión 12.3 (MedCalc Software, Mariakerke, Bélgica) (7).

Desde mayo hasta diciembre de 2010 se realizaron 608 mediciones de procalcitonina en la Fundación Hospital de la Misericordia. Para alcanzar el tamaño de muestra se realizó un muestreo consecutivo de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión desde ésta fecha hasta superar el valor calculado de muestras.

- **Recolección de datos:** se diseñó un formulario electrónico en el programa gratuito Google Drive (Anexo 1) para la recolección de la información, la cual fue realizada por el investigador principal entre octubre de 2013 y julio de 2014 de acuerdo a lo estipulado en el cronograma del estudio (Tabla 2), partiendo de la lista de muestras de procalcitonina tomadas en el año 2010 (n=608), se realizó la revisión de las historias clínicas sistematizadas y obtención de los datos a través del programa institucional His-Isis de la fundación Hospital de la Misericordia, y se incluyeron los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión de forma consecutiva hasta superar el tamaño de muestra. Posteriormente se realizó una verificación secundaria de la información contenida en la base de datos, antes de realizar el análisis estadístico.
- **Análisis estadístico:** Para el análisis descriptivo las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes y las continuas como medias y desviaciones estándar o medianas y rangos inter-cuartil según el resultado del test de *Shapiro-Wilk* para distribución normal de las mismas (Tabla 1). La prueba de hipótesis para la comparación del nivel de procalcitonina según otras variables clínicas se realizó con la prueba T de *Student* o el test de suma de rangos de *Wilcoxon* según la necesidad de estadística paramétrica o no paramétrica. La correlación entre los niveles de procalcitonina y la estancia hospitalaria se expresó como el coeficiente de correlación de *Spearman*. Se calculó sensibilidad, especificidad y valores predictivos para los distintos puntos de corte de la procalcitonina sérica y se generaron curvas ROC para establecer el mejor punto de corte. Se calcularon las características operativas de la VSG, PCR, leucocitos y neutrófilos según sus puntos de corte establecidos.

- **Consideraciones éticas:** Este trabajo está ajustado a la normatividad internacional (particularmente la declaración de Helsinki y a las pautas éticas para la investigación biomédica preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas –CIOMS-) y a las normas establecidas en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, el cual clasifica este proyecto como estudio sin riesgo. Fue aprobado por el comité de ética de la Fundación Hospital de la Misericordia el 30 de mayo de 2013.

Tabla 1- Operacionalización de las variables

Objetivo específico	Nombre de la variable	Nivel de medición	Valores posibles	Análisis a realizar
Describir las características demográficas y clínicas generales de la población estudiada.	Número de identificación: se tomará de la historia clínica.	Cualitativo, nominal	Múltiples	Frecuencias absolutas y porcentajes y las continuas como medias y desviaciones estándar o medianas y rangos inter-cuartil según el resultado del test de Shapiro-Wilk para distribución normal de las mismas.
	Edad: en días, meses o años.	Cuantitativo, continuo	Múltiples	
	Sexo	Cualitativo, nominal	Femenino Masculino	
	Fecha de ingreso	Cuantitativo, ordinal	Múltiples	
	Numero de evento hospitalario: tomado del registro de la historia clínica. Se incluirán todas las mediciones de cumplan con los criterios de inclusión de todos los eventos hospitalarios de un mismo paciente.	Cuantitativo, ordinal	1, 2, 3, 4,5...	
	Diagnóstico: las impresiones diagnósticas se tomarán de las evoluciones de la Historia clínica del día que se solicitaron las pruebas diagnósticas.	Cualitativa, nominal	Sepsis Infección de vías urinarias Meningitis bacteriana Bacteriemia en paciente neutrónicos febril. Sepsis neonatal tardía. Infección osteoarticular Neumonía bacteriana. Otro diagnóstico, cuál?	
	Tratamiento antibiótico antes de tomar los laboratorios	Cualitativa, nominal	Si No	
	Tratamiento antibiótico después de tomar los laboratorios	Cualitativa, nominal	Si No	
Sitio de hospitalización	Cualitativo, nominal	Hospitalización Unidad de cuidado intermedio neonatal Unidad de cuidado intermedio pediátrico Unidad de cuidado intensivo neonatal Unidad de cuidado		

8 Procalcitonina sérica como marcador de infección bacteriana comprobada por medio de cultivo en niños hospitalizados en la Fundación Hospital de la Misericordia (HOMI).

Objetivo específico	Nombre de la variable	Nivel de medición	Valores posibles	Análisis a realizar
			intensivo pediátrico Unidad de quemados	
	Estado al momento del alta	Cualitativa, nominal	Vivo Muerto	
Establecer las características operativas de la procalcitonina sérica como marcador diagnóstico para predecir la presencia de un cultivo positivo de cualquier muestra en niños de 7 días de vida a 18 años con sospecha clínica de infección bacteriana hospitalizados en el HOMI.	Fecha y hora de la toma de la procalcitonina	Cuantitativo, ordinal	Múltiples	Se calcularán sensibilidad, especificidad y valores predictivos para los distintos puntos de corte de la procalcitonina sérica y se generará una curva ROC para establecer el mejor punto de corte.
	Valor procalcitonina sérica: medición realizada mediante electroquimioluminiscencia reportada en ng/ml en el sistema. Puntos de corte establecidos por el laboratorio: Negativo menor de 0.5 ng/ml Dudoso: 0.5 – 2 ng/ml Positivo > 2 ng/ml	Cuantitativo, continua	0 a 1000 ng/ml	
	Fecha y hora de la toma del cultivo	Cuantitativo, ordinal	Múltiples	
	Tipo de cultivo	Cualitativo, nominal	Hemocultivos Urocultivo Cultivo de líquido cefalorraquídeo Cultivo de otros líquidos corporales. Cual?	
	Resultado del cultivo: Se tomará del reporte generado en el sistema. Se considerará un cultivo positivo cuando se aísle al menos un germen considerado patógeno que se correlacione con el cuadro clínico del paciente, identificado antes de 36 horas desde la siembra del cultivo. Las contaminaciones o colonizaciones se considerarán cultivos negativos.	Cualitativo, nominal	Positivo Negativo	
Establecer si existe relación entre los niveles de procalcitonina y el tipo agente microbiológico aislados en los cultivos.	Germen aislado: se tomarán los datos del reporte del cultivo registrado en el sistema, registrando el nombre del germen aislado y su perfil microbiológico, incluyendo el registro de los MICS.	Cualitativo, nominal	Múltiples	Prueba T de Student o el test de suma de rangos de Wilcoxon según la necesidad de estadística paramétrica o no paramétrica.
Describir el comportamiento de otros marcadores inflamatorios como la PCR, VSG, conteo de leucocitos y neutrófilos en relación con los valores de procalcitonina y los cultivos.	Proteína C reactiva (PCR) en mg/dL Rango normal del laboratorio: 0-2,8mg/dl	Cuantitativa, continua	(0 – 300 mg/dL)	Prueba T de Student o el test de suma de rangos de Wilcoxon según la necesidad de estadística paramétrica o no paramétrica.
	Fecha de toma de PCR	Cuantitativo, ordinal	Múltiples	
	Velocidad de sedimentación globular (VSG) en mm/h Rango del laboratorio 0-15mm/hr	Cuantitativa, continua	(0 – Sin límite) mm/h	
	Fecha de toma de VSG	Cuantitativo, ordinal	Múltiples	
	Conteo de leucocitos Rango normal según edad	Cuantitativo, continuo	(0 – Sin límite) células/mm ³	
	Conteo de neutrófilos absolutos Rango normal según edad.	Cuantitativo, continua	(0 – Sin límite) células/mm ³	
	Fecha de toma de hemograma	Cuantitativo, ordinal	Múltiples	

5. Marco Teórico

Introducción

La fiebre es uno de los síntomas más frecuentes en niños y por ende uno de los principales motivos de consulta en los servicios pediátricos (5,8). La mayoría de episodios febriles son de naturaleza viral y autolimitada, pero entre un 10 a 15% corresponden a infecciones bacterianas que requieren una adecuada valoración para determinar su causa y evitar complicaciones graves (8). A pesar de los avances en la tecnología médica, la evaluación de un niño con fiebre sigue siendo un reto, y aunque existen herramientas como biomarcadores de infección y algoritmos diagnósticos que orientan su evaluación, no es fácil para el médico de forma totalmente confiable y eficiente discriminar los niños con fiebre que tienen alto o bajo riesgo de tener una infección bacteriana grave (5).

Biomarcadores de infección en pediatría

Un biomarcador es una característica que puede ser objetivamente medida y evaluada como indicador de un proceso biológico normal o patológico, pueden clasificarse según su potencial uso clínico como diagnóstico, monitoreo, seguimiento o estratificación. En el caso de los biomarcadores de infección, los cuatro tipos tienen potencial aplicación, pero los de mayor uso clínico son los de diagnóstico, ya que son los que permiten identificar que pacientes están o no infectados (4,9). Un biomarcador diagnóstico ideal debe tener alta especificidad, ya que un resultado positivo indica una alta probabilidad de que el paciente tenga la enfermedad, con una baja tasa de falsos positivos (4). Además debe ser cuantificable en un pequeño volumen de sangre y tener una ventana adecuada de oportunidad para su medición, mínimo 24 horas en que sus niveles estén elevados, con pruebas automatizadas que no requieran personal especializado (10).

En las últimas décadas se han descrito más de 150 biomarcadores de infección en la literatura, dentro de los cuales están citoquinas, marcadores celulares, receptores de membrana, proteínas de fase aguda entre otros, algunos evaluados solo en estudios experimentales y otros en estudios clínicos, con niveles variables de evidencia (9). La mayoría se han evaluado en sepsis como marcadores pronóstico, algunos como diagnóstico, siendo la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT) los más usados, aún con limitaciones en su aplicación (4,9,11,12). Su medición en la práctica clínica es de gran utilidad para aumentar la certeza diagnóstica de infección, pero deben tenerse en cuenta las circunstancias del paciente y los puntos de corte de cada uno para su adecuada interpretación (13).

5.2.1 Procalcitonina

En 1993 se reportó por primera vez el aumento de la PCT en suero de pacientes con infecciones bacterianas severas (6). Desde entonces se conoce que es un péptido de 116 aminoácidos, secretada en las células parafoliculares de la tiroides, precursor de la

hormona calcitonina, la cual interviene en el metabolismo del calcio y la resorción ósea por su acción en los osteoclastos, mientras que la acción de la PCT aún es incierta (14). En condiciones normales, el gen de la calcitonina CALC-I, localizado en el cromosoma 11, es selectivamente expresado en los tejidos neuroendocrinos y transcribe la pro hormona PCT. En éstas circunstancias, la calcitonina se produce por la acción de enzimas proteolíticas en PCT (14). Normalmente, la PCT está presente en personas sanas en concentraciones muy bajas de 0.033ng/ml en suero, pero durante la sepsis se aumenta hasta 1000 veces (4,15,16), y también en otras condiciones como trauma, neoplasias, quemaduras, cirugías, produciéndose en otros sitios extra tiroideos como el hígado, bazo y tejido adiposo (4,14). Sus niveles aumentan a las 2 a 4 horas de inicio de infección, su pico es hacia las 6 a 8 horas, disminuyen rápidamente en respuesta a la terapia antibiótica y se normalizan a los 2 o 3 días. Niveles persistentemente elevados indican presencia continua de infección o sepsis (15,16). Este comportamiento ha sugerido que la procalcitonina tiene una función en la respuesta inmune aguda, sin embargo aún no se ha podido esclarecer si su función es como citoquina, hormona o proteína de fase aguda, ya que comparte características de las tres (17). Aquellos pacientes con colonización bacteriana, infecciones locales sin sepsis y el 86% con infecciones virales tienen valores de PCT normales (6).

Existen varias técnicas para su medición en plasma, la mayoría ensayos inmunoluminométricos semicuantitativos, que detectan valores desde 0.06ng/ml y pruebas de ELISA, con resultados disponibles entre 1 y 2 horas. Es una molécula estable, cualidad importante en un biomarcador, ya que permanece estable durante las preparaciones de medición y se mantiene por largos periodos de almacenamiento (15,17).

La PCT ha mostrado tener alta eficacia diagnóstica reportando valores de sensibilidad del 75 a 100%, especificidad de 70 a 100%, VPP del 55 a 100% y VPN de 56 a 100%. Esta variación en las características operativas de la PCT se debe a la variación en los puntos de corte, equipos y técnicas empleadas en su medición y el diseño de los estudios (15). Aunque los puntos de corte varían entre los estudios, la mayoría reportan valores de 2ng/ml como el mejor valor para distinguir entre infección bacteriana local e invasiva y entre infección viral de bacteriana (17). La aplicación clínica más importante de la PCT como biomarcador es determinar el inicio (diagnóstico) y duración (monitoreo) del uso de antibióticos. Los estudios han mostrado que la duración del tratamiento antibiótico guiado por PCT es significativamente más corto, mostrando menores tasas de efectos secundarios (4,14). La PCT también ha mostrado utilidad como indicador de severidad y pronóstico, ya que sus niveles son un buen indicador de respuesta a tratamiento, severidad de la sepsis y mortalidad (15), hay estudios que han reportado que mediciones repetidas con elevación persistente de PCT se relaciona con falla multiorgánica y mortalidad en niños con sepsis bacteriana (6,17).

En cuanto a su habilidad de discriminar sepsis por microorganismos Gram positivos y Gram negativos, se han encontrado resultados contradictorios, algunos a favor de mayor sensibilidad para identificar Gram negativos, dado que el principal estímulo para su aumento es la presencia de endotoxinas bacterianas (15,18,19).

5.2.2 Otros biomarcadores

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda producido por los hepatocitos que aumenta en concentraciones de hasta 1000 veces en la sangre en respuesta a inflamación o infección aproximadamente a las 4 a 6 horas después del estímulo inicial, su pico es hacia las 36 a 50 horas con una vida media de 20 horas (4,11). Se reportan valores de sensibilidad y especificidad en general bajos, entre 30 y 97% y entre 75 y 100% respectivamente, VPP entre 31 y 100% y VPN entre 81 y 97%. La gran disparidad en las características operativas es principalmente por los amplios rangos y tipos de ensayos usados para los estudios, en general no es tan buen marcador para diferenciar procesos virales de bacterianos, trauma, cirugía o enfermedad reumatológica (11,15). Por su descenso lento permite seguimiento para decidir cuándo retirar antibióticos. Por su comportamiento variable, se requieren muestras seriadas para realizar diagnóstico e idealmente interpretarse en conjunto con otros biomarcadores (11,20).

En cuanto a los otros biomarcadores de infección como el conteo de leucocitos, es uno de los laboratorios más comúnmente pedidos cuando hay sospecha de infección (11), con rangos normales variables de acuerdo a la edad (21). Un conteo bajo en los más pequeños o elevado en los más grandes se asocia con presencia de infección. Adicionalmente, el aumento del número total de inmaduros granulocitos en la sangre se ha encontrado como buen marcador para discriminar pacientes adultos infectados de los que no, en fases tempranas de infección. En pacientes pediátricos, los leucocitos al ingreso tienen poca habilidad de predecir choque séptico, con una baja sensibilidad y especificidad como predictor de infección (11).

La velocidad de sedimentación globular (VSG) se utiliza desde 1920 y se ordena frecuentemente para evaluar inflamación. Es la medida en la cual los glóbulos rojos se precipitan en el plasma en 1 hora, y se considera un marcador inespecífico que aumenta tanto en inflamación e infección y su utilidad es limitada (11).

5.3 Procalcitonina y sepsis en niños

El diagnóstico de sepsis puede ser difícil porque los signos clínicos y de laboratorio son similares a aquellos presentados en la respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) de diferentes causas infecciosas y no infecciosas. Por esto, es muy importante que el clínico tenga herramientas para reconocer y diagnosticar la sepsis de forma temprana (6,22). La mayoría de estudios muestran que PCT es más útil y efectiva que otros marcadores inflamatorios comunes como biomarcador de infección bacteriana severa y sepsis (15,17).

En comparación con la PCR, La PCT logra su aumento y pico máximo más rápido, se normaliza de forma más rápida y es más sensible y específico para sepsis (12), es más eficiente que la relación inmaduros/maduros y la IL-6 como predictor de sepsis (4,16) . Los niveles de PCT son significativamente mayores en pacientes con sepsis bacteriana comprobada comparados con pacientes con infecciones virales, fúngicas o sepsis con cultivo negativo. Es posible que algunos pacientes con sepsis y cultivo negativo se clasifiquen inapropiadamente por el uso previo de antibiótico antes de tomar los cultivos (4,6,15). En pacientes con trauma que desarrollan sepsis, la PCT ha mostrado aumentos de hasta 16 veces más al comparar con pacientes con trauma no infectados (4,12). En general, la mayoría de estudios toman de punto de corte $>2\text{ng/ml}$ con moderada sensibilidad 80-90% y alta especificidad $>95\%$ para predecir sepsis (6,15,17,23,24). Hay otros estudios que con puntos de corte de 0.5ng/ml (25) y puntos de corte de 1ng/ml y hemocultivos positivos como estándar de oro, la PCT alcanza altos valores de y VPN para diagnóstico de sepsis, pero con una baja especificidad y VPP (4). En cuanto al análisis de las curvas ROC, la PCT ha mostrado áreas bajo la curva de 0.85 a 0.99 con IC del 95% de 0.75 – 0.99 (6). Sin embargo, hay estudios que muestran que la PCT no discrimina entre sepsis y SIRS en pacientes de UCI pediátrica (4,6,9).

Es importante resaltar que la sepsis no es una verdadera enfermedad, es una respuesta fisiológica innata del sistema inmune a una infección de etiología bacteriana, fúngica o viral, caracterizada por la presencia de respuesta inflamatoria sistémica. El estándar de oro para el diagnóstico de sepsis han sido tradicionalmente los cultivos microbiológicos para identificar la fuente de infección (15). Aunque una proporción relativamente pequeña de los cultivos tomados en pacientes febriles son positivos (5-15%), la identificación del germen es una información que puede salvar vidas. Deben tomarse siempre en todos los pacientes hospitalizados antes del uso de antibióticos parenterales, mínimo deben tomarse dos muestras de dos sitios de venopunción distintos, aunque si la sospecha clínica de bacteriemia es alta deberían tomarse tres, el volumen a recolectar depende de la edad y en cuanto a los resultados, se sospecharán falsos positivos cuando luego de 72 horas de incubación resulten positivos y cuando se aíslan gérmenes propios de la piel excepto si se aíslan en repetidas muestras, y cuando no hay presencia de leucocitosis y neutrofilia o los hallazgos clínicos no son consistentes con infección bacteriemia (26).

5.4 Procalcitonina y el niño críticamente enfermo

El paciente críticamente enfermo con fiebre en la Unidad de Cuidado Intensivo es otro escenario en el cual los biomarcadores juegan un papel importante para definir la probabilidad de infección, el inicio y retiro de antibióticos. Los niveles de PCR, como otros biomarcadores, son más útiles para descartar que para confirmar sepsis, un valor elevado no necesariamente significa que el paciente está séptico, pero un valor normal hace mucho menos probable el diagnóstico. El curso es más importante que un valor único. Un aumento en los niveles de PCR sugiere que hay una infección en curso o empeoramiento, mientras que su disminución durante el tratamiento sugiere adecuado tratamiento. Los niveles de PCR solo no hacen diagnóstico, pero pueden ser usados para soportar otros signos y síntomas clínicos (27).

La aplicación clínica más importante en UCIP de la PCT es definir el inicio y duración del uso de antibióticos, mostrando menor tiempo de exposición y efectos secundarios de antibióticos en terapias guiadas con PCT (4). Un Meta análisis mostró que la aplicación de algoritmos de manejo en paciente séptico crítico guiado por PCT mostro disminución de exposición al antibiótico sin comprometer los desenlaces clínicos, mostrando tasas similares de mortalidad, estancia hospitalaria y reinfección (28,29). El conteo de leucocitos tiene poca utilidad en el diagnóstico de sepsis en pacientes admitidos en UCIP. Valores desde 5,65 de PCR y 1.1 de PCT han mostrado rangos de sensibilidad y especificidad adecuada. Inclusive la PCT permite estratificación de riesgo en los pacientes con SIRS, mostrando valores >24ng/ml en pacientes con choque séptico (28,30). Los niveles de PCT son significativamente mayores en pacientes con infección bacteriana comparada con paciente sin infección (p0.01). Un valor positivo >2,5ng/ml asociado al juicio clínico aumenta la probabilidad diagnostica de infección bacteriana del 39% al 92% mientras que la PCR <40mg/l disminuye la probabilidad de infección bacteriana del 39% a 2%. Por eso se considera que la PCR es mejor para diferenciar SIRS bacteriano de no bacteriano en paciente crítico, aunque el rendimiento de ambos es moderado, su combinación es mejor si se suma al juicio clínico (31).

Diferenciar entre inflamación estéril e infección bacteriana en pacientes críticos con fiebre y otros signos de SIRS es un reto. Al comparar pacientes con SIRS vs pacientes con sepsis con cultivo positivo se encontró que La PCT + IL 27 con punto de corte > 5ng/ml mejora la capacidad diagnostica para diferenciar pacientes con SIRS de pacientes con infección bacteriana. La IL 27 es un potencial biomarcador para predecir la infección bacteriana en niños críticos (32). El aclaramiento de PCT y PCR al tercer día de ingreso a UCIP se asoció significativamente con menos mortalidad y menos días de estancia en UCIP, siendo una herramienta importante para el pronóstico (28,33).

5.5 Procalcitonina y sepsis neonatal

En el caso de los neonatos, la sepsis neonatal es la infección sistémica más frecuente en el primer mes de vida, con altas tasas de morbilidad y mortalidad del 10 a 20%. El diagnóstico temprano es difícil porque puede confundirse con otras causas no infecciosas, por lo inespecífico de su sintomatología, y se basa en criterios clínicos y de laboratorio (34). La identificación de un neonato infectado sigue siendo un reto, y aún más reconocer que un resultado de laboratorio es anormal, ya que los intervalos de referencia para el periodo neonatal siguen estando poco definidos para muchos marcadores, dadas las condiciones y cambios fisiológicos propios de ésta edad, además de la prematuridad como factor significativo a la hora de establecer valores de referencia (6). La procalcitonina por su parte, ha mostrado que los 2 primeros días de vida se aumenta fisiológicamente e inclusive con patologías no infecciosas como asfisia, hemorragia intracraneana, alcanzando el mayor pico a las 18 a 30 horas, por lo que solo se tendrán en cuenta puntos de corte específicos para cada día (10,14). Inclusive se ha encontrado que este aumento es más sostenido y mayor en los prematuros sanos comparados con los niños a término, demostrando el efecto de la prematuridad en la dinámica de la PCT (6). Aun así la PCT es el más sensible comparado con PCR y IL-6

para identificar sepsis temprana en neonatos en las primeras 12 horas de vida con punto de corte de 6ng/ml con S 77% Y E 91% (10). A partir del tercer día de vida se aplican los puntos de corte de los niños (35). En caso de resultado dudoso, deben repetirse las mediciones cada 6 a 12 horas en los primeros 2 días y cada 12 a 24 horas pasados los 2 días de vida si no se ha podido determinar el diagnóstico de infección y para monitorizar la respuesta del RN al tratamiento. Si los valores persisten altos sugieren infección no controlada, si disminuye 30 a 50% al día indican mejoría (35).

La combinación de otros marcadores como IL-6 > 70 pg/ml y PCR > 10mg/L es útil para el diagnóstico de sepsis neonatal. El estándar de oro son los hemocultivos, pero su resultado es tardío hacia las 48 a 72 horas. Por esto ante la sospecha de sepsis neonatal debe instaurarse tratamiento, llevando también a tratamientos innecesarios (20). A pesar de este aumento fisiológico, la PCT sérica medida al momento de la presentación clínica, tiene buen rendimiento diagnóstico en los neonatos con sepsis, mostrando mayor sensibilidad en sepsis tardía con S90%, E88% que en sepsis temprana, logrando S81%, y E 80% (14,36). Un meta análisis mostró que es un marcador eficiente para diagnóstico de sepsis neonatal, sobretodo en neonatos con sepsis tardía, pero se necesita establecer valores de referencia corregidos para neonatos para mejorar la confiabilidad (17,36).

5.6 Procalcitonina y fiebre de origen desconocido en niños

La fiebre es uno de los motivos de consulta más frecuentes en urgencias, la mayoría de casos se encuentra el foco de infección; pero en algunos casos, especialmente en lactantes, las infecciones se pueden manifestar solo con fiebre y sin un foco clínicamente evidente. Aunque la mayoría de éstos niños tienen infecciones autolimitadas benignas, algunos están en riesgo de desarrollar una infección bacteriana severa como bacteremia, pielonefritis, meningitis. Con la inherente limitación del examen clínico, se ha implementado el uso de laboratorios para guiar la identificación de éstos pacientes (6,14).

En estos pacientes con respuesta inflamatoria sistémica y sospecha de infección bacteriana en el servicio de urgencias, la PCT ha mostrado en algunos estudios ser un confiable predictor de infección bacteriana invasiva, con sensibilidad del 93% y especificidad del 74-78% usando puntos de corte entre 0,5 y 0,9ng/ml (5,6), y con valores de corte >2ng/ml de PCT fueron útiles para distinguir entre SIRS o sepsis y sepsis severa o choque séptico. En los lactantes menores de 3 meses con fiebre sin foco, la PCT tiene más valor diagnóstico que la PCR y los leucocitos para predecir infección bacteriana severa (4,14,16,37,38). Sin embargo, otros autores no han podido demostrar la superioridad de la procalcitonina sobre la PCR y otros marcadores de fase aguda, y la mayoría han sido realizados en el rango de edad de los siete días a los tres años (13,39-41).

5.7 Procalcitonina y meningitis en niños

En el caso de la meningitis, un diagnóstico y tratamiento temprano de meningitis bacteriana es esencial para reducir la mortalidad y morbilidad. Aunque el examen del

LCR aporta la información diagnóstica, hay ocasiones en que identificar una meningitis bacteriana es difícil, dependiendo de la fase del proceso y los pre tratamientos recibidos. Es por esto que en los últimos años se ha buscado un biomarcador que permita diferenciar meningitis aséptica de meningitis bacteriana, siendo la PCT uno de los más sensibles y específicos para éste propósito, mostrando superioridad respecto a PCR, proteínas y conteo de neutrófilos en el LCR (6).

Usando puntos de corte de 0,5ng/ml, la PCT ha mostrado valores de sensibilidad del 99% y especificidad del 66-93% para distinguir meningitis de origen bacteriano de aséptico, al ser comparado tanto con parámetros sanguíneos como del LCR (6,42) y sus valores muestran una disminución después de 3 días de haber iniciado tratamiento pudiendo utilizarse como marcador de eficacia del tratamiento en las meningitis bacterianas (43).

5.8 Procalcitonina e infección urinaria en niños

La localización de la infección en el tracto urinario puede guiar la intensidad y duración de la terapia, necesidad de estudios adicionales, seguimiento. Tradicionalmente se ha usado los síntomas clínicos, pruebas diagnósticas como uroanálisis y biomarcadores para diferenciar pielonefritis aguda de infección baja del tracto urinario. El estándar de oro para demostrar compromiso renal es la gammagrafía DMSA, pero es un elemento de difícil acceso para el diagnóstico agudo, por lo que se ha buscado utilizar biomarcadores para identificar la lesión inflamatoria renal sin depender de la gammagrafía DMSA (6,17,44).

La PCT se han utilizado para dicho propósito, encontrando que tiene una eficacia diagnóstica razonable tanto para identificar pielonefritis como cicatrices renales, y se ha propuesto como herramienta para predecir el reflujo vesicoureteral de alto grado (6,45). Un meta análisis del 2009 recogió todos los estudios realizados hasta el momento, que incluían niños con primer episodio de IVU, encontrando un OR diagnóstico entre gammagrafía DMSA y PCT de 26.73 con puntos de corte de 0,5 y 0,6ng/ml, con sensibilidades entre 46 y 100% y especificidades de 76 a 100% (6,14,44,45). Sin embargo, la evidencia hasta el momento no es suficiente para orientar la toma de DMSA según los reportes de PCT (6).

Adicionalmente hay estudios que han sugerido que la PCT es predictor de reflujo vesicoureteral de alto grado, pudiendo evitar la realización de uretrocistografía en todos los niños después de IVU febril, con puntos de corte >0,5ng/ml y sensibilidades entre 85 - 100% y especificidad del 44%. A mayor el grado de reflujo mayor correlación, independiente del compromiso renal (6,46). Al comparar PCT, PCR, VSG y leucocitos, la PCT mostro significativamente ser mayor en pacientes con infección renal parenquimatosa ($p < 0,001$) en el primer episodio de infección urinaria, al correlacionar con DMSA (44).

5.9 Procalcitonina y neumonía en niños

Las infecciones respiratorias bajas en niños son la causa más frecuente de infección que lleva a uso innecesario de antibióticos en niños. Generalmente no se logra diagnóstico etiológico y el patógeno no es identificado la mayoría de veces. Los biomarcadores de infección se han usado para tratar de diferenciar entre la etiología viral de bacteriana y racionalizar antibióticos (6). Un estudio realizado en bronquiolitis mostró que el 96% de los niños con infección por VSR tenían valores de procalcitonina negativos, aun así, algunos estudios han mostrado resultados contradictorios en cuanto a la diferenciación entre etiología viral y bacteriana, pero la mayoría de ellos muestran que es incluso mejor que la PCR, conteo leucocitario e IL-6 para distinguir la neumonía adquirida en la comunidad viral de bacteriana (6,17,47,48). La terapia guiada por PCT es una estrategia usada en adultos, que busca reducir el uso de antibióticos, resistencia y efectos secundarios.

En niños, estudios retrospectivos han mostrado que PCT menores de 0,1 ng/ml es un punto de corte adecuado para no iniciar antibioticoterapia en niños con infección respiratoria aguda (6). Otros estudios prospectivos han reportado algoritmos de manejo basados en PCT con puntos de corte de 0.25ng/ml para guiar antibioticoterapia en niños hospitalizados con neumonía adquirida en comunidad no complicada, con resultados favorables en cuanto a la reducción de exposición a antibiótico y efectos adversos relacionados (6,49,50). Sin embargo, se ha mostrado disminución en la duración del tratamiento antibiótico sin afectar la tasa de prescripción en infecciones respiratorias bajas (51). La mayor efectividad de la PCT ha sido en neumonía bacterémica, con VPN del 95% con PCT > 2ng/ml para diferenciarla de neumonía viral, con S63% y E96% (28), sin embargo los estudios hasta el momento no son suficientes para su uso de rutina (6,14).

La combinación de PCR > 100mg/l, leucocitos >15.000, PCT > 1 y VSG > 65mm/h tiene un LR de 2,7 para diferenciar neumonía neumococcica de viral y 3.9 de diferenciar atípica de viral. Entre mayores sean los valores aumenta la probabilidad pretest de neumonía bacteriana, aun así los reactantes tienen un papel limitado (47). Se evaluó el beneficio de la PCT para predecir la positividad del hemocultivo en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, como una forma de optimizar los recursos, dado que la positividad en neumonía es muy baja. Al comparar con leucocitos, PCR y parámetros clínicos, la PCT fue significativamente mejor para predecir la positividad de cultivos, con puntos de corte de 0,1mcg/l reduce la toma de cultivos en 12% identificando 99% de los cultivos positivos. De igual forma puntos de corte de 0,25 y 0,5 identifican 96 y 88% de los cultivos (52).

5.10 Procalcitonina e infecciones osteoarticulares en niños

Las infecciones osteoarticulares pueden ocurrir a cualquier edad, son una causa frecuente en el servicio de urgencias pediátrico. Los síntomas clínicos y los marcadores

inflamatorios tradicionales tienen utilidad limitada. Los cultivos siguen siendo el estándar de oro, con positividad del 66% y 75% en osteomielitis y artritis séptica respectivamente (6).

La PCT se ha evaluado en estudios pequeños, mostrando resultados variables, unos con mayor utilidad en osteomielitis (6), sin embargo, al evaluar la PCT con puntos de corte de 0,4ng/ml para diferenciar artritis séptica y osteomielitis de otras patologías inflamatorias osteoarticulares, se encontró que la PCT tiene sensibilidad del 85% y especificidad del 87% en el diagnóstico de artritis séptica y osteomielitis aguda (53).

5.11 Procalcitonina y neutropenia febril en niños

El impacto de la infección en la morbimortalidad en niños con cáncer y neutropenia ha llevado a manejo agresivo para episodios febriles. La fiebre puede ser un signo de infección localizada o diseminada, una manifestación del cáncer o efecto secundario de la quimioterapia. El examen físico muy pocas veces identifica el sitio de infección, ya que los síntomas de inflamación pueden estar ausentes por la falta de neutrófilos (6). En este contexto, los biomarcadores juegan un papel importante en el diagnóstico de infecciones bacterianas en los pacientes con neutropenia febril. La PCR se aumenta en casi todas las infecciones bacterianas y no se afecta por quimioterapia o transfusión, como si pasa con la VSG. Además, la PCR tiene un aumento lento y baja especificidad, aumentándose en otras condiciones como infecciones virales, malignidad, injerto contra huésped y necrosis y disminuyéndose en tratamiento con esteroide (6).

En cuanto a la PCT los resultados son variables, pero la mayoría muestran utilidad para evaluar la etiología de los episodios de neutropenia febril (19,54,55) y otros no (56). Esto se debe en parte a la variabilidad de los estudios respecto al tipo de cáncer, criterios diagnósticos, etiología y severidad (6). Al compararlo con otros marcadores como proteína de unión a lipopolisacarido, IL-6, PCR se ha encontrado que al momento del ingreso y 24 horas después, la PCT y la IL-6 son más efectivos para identificar sepsis severa comparado con lipopolisacarido y PCR (54). Una revisión sistemática que evaluó el uso de biomarcadores para predecir morbilidad y mortalidad asociada a neutropenia febril, mostró que al ingreso la PCT es mejor que la PCR e IL-6 para discriminar la presencia de infección grave, con áreas bajo la curva entre 0.66 y 0.869, mostrando mayor poder de discriminación a las 24-48 horas del ingreso (55). Además de mostrar mayor sensibilidad y especificidad que la PCR para identificar sepsis (18), las mediciones seriadas de PCT mostraron utilidad en el pronóstico, ya que su descenso es más rápido en respuesta a la terapia antibiótica, permitiendo guiar la duración de la terapia antibiótica y necesidad de escalonamiento para cubrir gérmenes potencialmente resistentes en el contexto de un síndrome febril que se prolonga más de 24 a 48 horas (18,19,55).

5.12 Procalcitonina y apendicitis en niños

La prevalencia de apendicitis aguda en pediatría es del 30%. Los valores de PCR, leucocitos y PCT aumentan con la severidad de la apendicitis, mostrando aumentos importantes en apendicitis gangrenada y perforada, pero no en estadios iniciales, por lo que no se ha recomendado su uso (57). Se ha encontrado que valores de PCT y PCR al ingreso elevados puede predecir peritonitis y mayor tasa de complicaciones en pacientes con diagnóstico de apendicitis, ya que valores PCR >3 y PCT >0,18 se asociaron a más riesgo de complicaciones derivadas de peritonitis con S97%, E 80%, VVP 72% y VPN 89% (58).

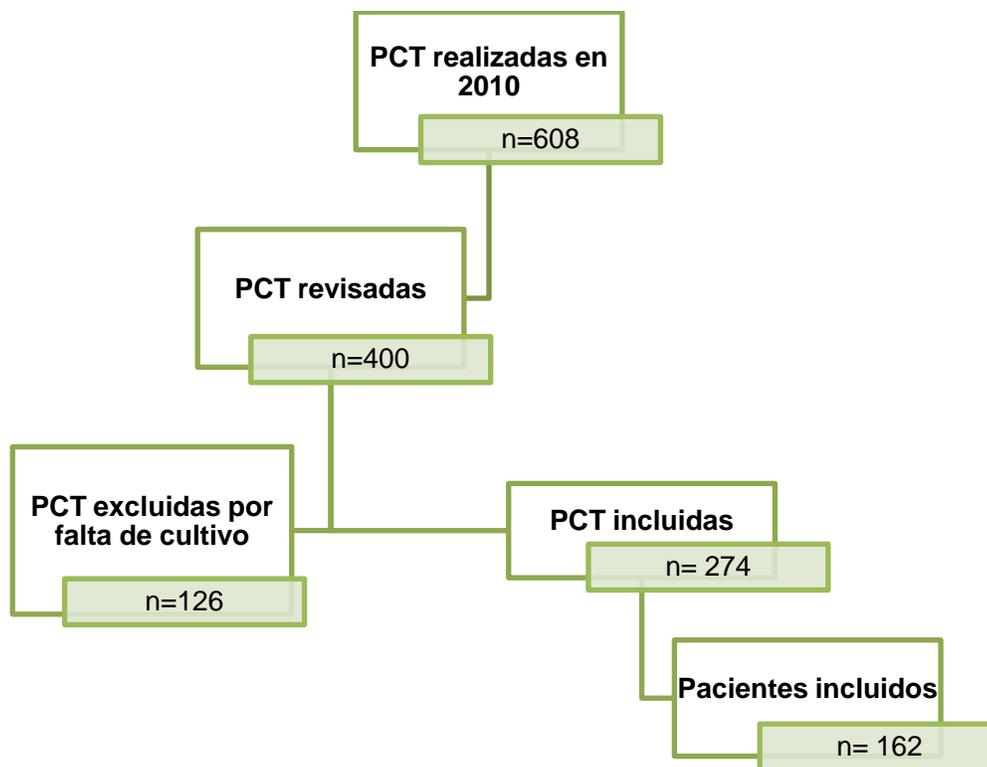
La PCR y la IL 6 también se han correlacionado con la severidad de la inflamación apendicular, como información adicional para la evaluación clínica del cirujano (59). Las mediciones seriadas de PCR tiene un valor diagnostico igual de favorable que el score de Alvarado y la TAC de abdomen para identificar apendicitis perforada, con aumento de PCR de 25 al día 2 y 89 al día 3 del diagnóstico (60). La PCT tiene poco valor diagnóstico de apendicitis aguda, sin embargo si lo tiene para identificar apendicitis complicada con S62% y E94% (61).

6. Resultados

6.1 Características de la muestra estudiada

En el año 2010 se tomaron 608 muestras de procalcitonina, de las cuales se revisaron 400 resultados, se incluyeron 274 muestras correspondientes a 162 pacientes y se excluyeron 126 por falta de cultivo (**Figura 1**). Algunas variables se analizaron según el número de pacientes (n=192) y otras según el número de muestras de PCT (n=274), de acuerdo al tipo de variable.

Figura 1- Flujo de pacientes del estudio



Del total de pacientes incluidos (n=162), 96 eran niños (59%) y 66 eran niñas (41%), la mediana de edad fue 1,5 años (19 días – 13.8 años), la mayoría lactantes (60%). En cuanto al estado al momento del alta, el 11% de los pacientes fallecieron. Del total de

muestras de PCT (n=274), el sitio más frecuente de solicitud fue en la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico (62%) seguido de hospitalización (21%) y Unidad de cuidado intermedio Pediátrico (13%). De éstos pacientes el 52% recibieron tratamiento antibiótico antes de realizar la PCT y 83% después de recibir el resultado de la misma (**Tabla 3**).

Los diagnósticos más frecuentes en el momento de la toma de la PCT (n=274) fue neumonía bacteriana (39%), sepsis (18%), bacteremia en paciente oncológico (10%), sepsis en paciente quemado (7.6%), meningitis bacteriana (5.5%) (**Figura 2**).

Tabla 3- Variables demográficas, clínicas y estancia

Característica	n=162	%
Edad		
< 30 días	1	0.62
30 días a 2 años	98	60.49
>2 años a 5 años	29	17.9
>5 años a 7 años	12	7.41
>7 años	22	13.58
Sexo		
Masculino	96	59
Femenino	66	40
Estado al alta		
Vivo	146	88.5
Muerto	19	11.5
Característica	n=274	%
Tratamiento antibiótico antes de PCT		
Si	145	53
No	129	47
Tratamiento antibiótico después de PCT		
Si	230	84
No	44	16
Sitio de hospitalización		
UCI pediátrica	170	62
Hospitalización	59	21
UC Intermedio pediátrico	36	13
U. Quemados	6	2
UCI Neonatal	2	0.7
UC Intermedio Neonatal	1	0.3

6.2 Resultados de laboratorio

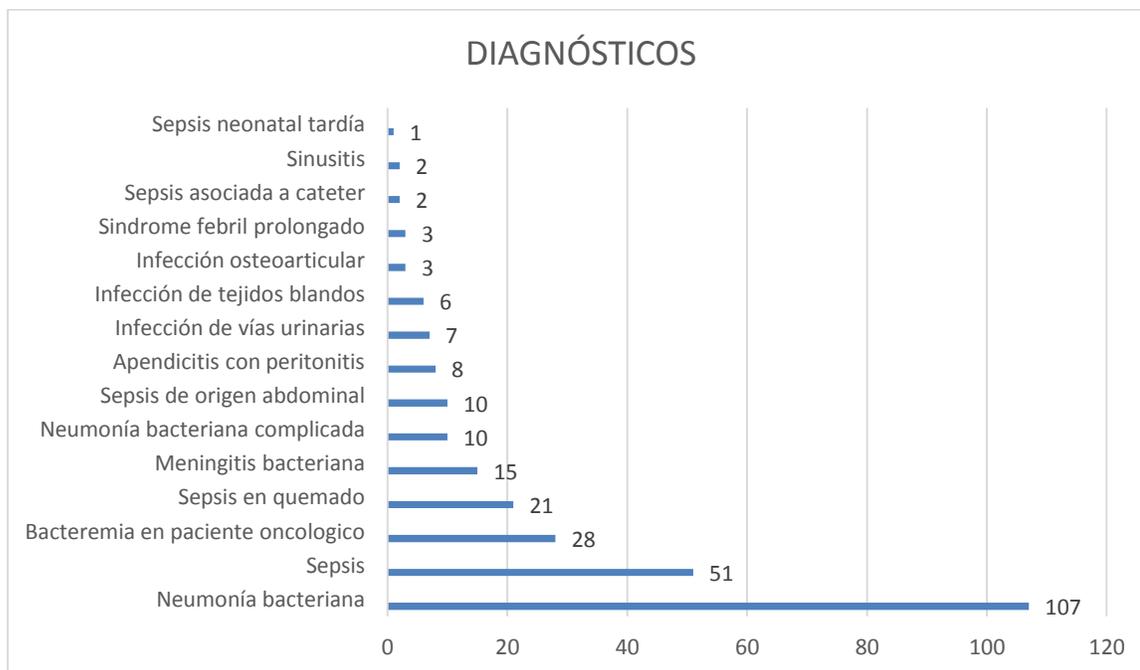
En total se incluyeron 274 valores de PCT, con una mediana de 0.757ng/ml (0.026 – 591,2 ng/ml); 193 valores de PCR, con una mediana de 68 mg/dl (0.5-418 mg/dl), 13 valores de VSG con una mediana de 43mm/hr (15-55mm/hr), 214 valores de leucocitos y RAN.

De los 274 cultivos, el 81% fueron hemocultivos, 11% urocultivo, 3,6% cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) y 3,6% de otros líquidos corporales. De todos los cultivos el 20% fueron positivos (n=55), 80% fueron negativos (n=219) de los cuales 5.5% fueron contaminación (n=15) (**Tabla 4**).

Los principales gérmenes aislados en todos los cultivos fueron *Escherichia coli* (12), *Staphylococcus aureus* (7), *Pseudomona aeruginosa* (6), *Staphylococcus epidermidis* (4), *Enterobacter cloacae* (3), *Klebsiella pneumoniae* (3) (**Tabla 5**).

De los 15 cultivos contaminados, 14 eran hemocultivos y 1 urocultivo, los gérmenes contaminantes fueron *Staphylococcus epidermidis* (9), *staphylococcus hominis* (3), *Streptococcus pluranimalium* (1), *staphylococcus saprophyticus* (1), *entecococcus faecalis* (1).

Figura 2- Diagnósticos principales



De los 223 hemocultivos el 17% fueron positivos (n=39), el principal germen aislado fue *Escherichia coli* (6); de los 31 urocultivos el 32% fueron positivos (n=10), el principal germen aislado fue *Escherichia coli* (4) ; de los 10 cultivos de LCR el 20% fueron

positivos (n=2), el principal germen aislado fue *pseudomona aeruginosa* (1); de los 5 cultivos de líquido pleural el 40% fue positivo (n=2); los 2 coprocultivos fueron negativos; los 2 cultivos de líquido peritoneal fueron positivos; el único cultivo articular fue negativo (Tabla 4).

Se incluyeron valores de otros biomarcadores de infección: 193 de PCR, 13 de VSG, 108 de leucocitos y recuento absoluto de neutrófilos (RAN).

Tabla 4- Distribución de tipos de cultivo según resultado

Tipos de cultivos	Negativo (n)	%	Positivo (n)	%	Total (n)	%
Hemocultivo	184	82	39	17	223	81.39
Urocultivo	21	67	10	32	31	11.31
Cultivo de LCR	8	80	2	20	10	3.65
Cultivo de líquido pleural	3	60	2	40	5	1.82
Coprocultivo	2	100	0	0	2	0.73
Cultivo de líquido peritoneal	0	0	2	100	2	0.73
Cultivo de líquido articular	1	100	0	0	1	0.36
Total de cultivos	219	79.93	55	20	274	100

Tabla 5- Listado de aislamientos microbiológicos

Gérmenes aislados	N	%
<i>Escherichia coli</i>	12	21.82
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	12.73
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	10.91
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	7.27
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	5.45
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	5.45
<i>Acinetobacter baumannii complex</i>	2	3.64
<i>Candida albicans</i>	2	3.64
<i>Candida parapsilosis</i>	2	3.64
<i>Klebsiella pneumoniae spp ozaenae</i>	2	3.64
<i>Proteus mirabilis</i>	2	3.64
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	3.64
<i>Candida lusitanae</i>	1	1.82
<i>Candida tropicalis y staphylococcus epi</i>	1	1.82
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1.82
<i>Enterococcus faecium</i>	1	1.82
<i>Escherichia coli, serratia marcescens</i>	1	1.82

<i>Haemophilus influenza</i>	1	1.82
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1.82
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1.82
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	1.82

6.3 Características operativas de PCT

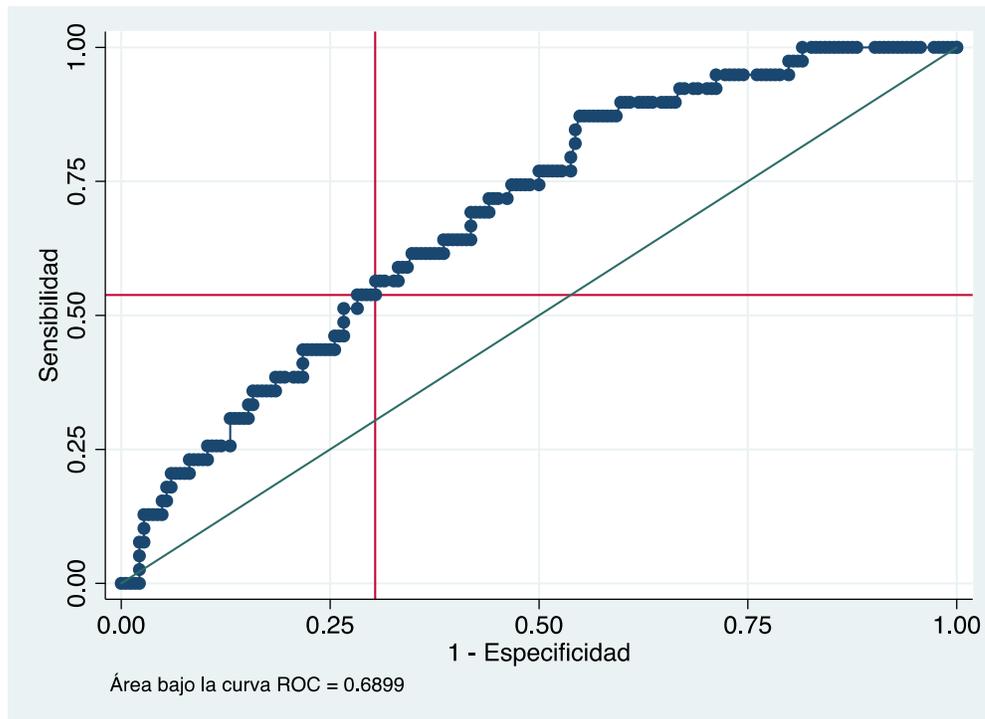
Los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), LR positivo y LR negativo de PCT para sepsis se encuentran en la **tabla 6**, con los puntos de corte comúnmente recomendados. La **figura 3** muestra la curva ROC con el área bajo la curva de: 0.6899 (IC 95% 0.6059 - 0.774).

Tabla 6- Características operativas de PCT para sepsis

Punto de corte	> 0.5ng/ml	> 2ng/ml
Sensibilidad	76.9	53.8
Especificidad	46.2	69.6
Valor predictor positivo	23.3	27.3
Valor predictor negativo	90.4	87.7
LR +	1.43	1.77
LR -	0.5	0.663

*Área bajo la curva: 0.6899 (IC 0.6059 - 0.774)

Figura 3- Curva ROC de PCT para sepsis



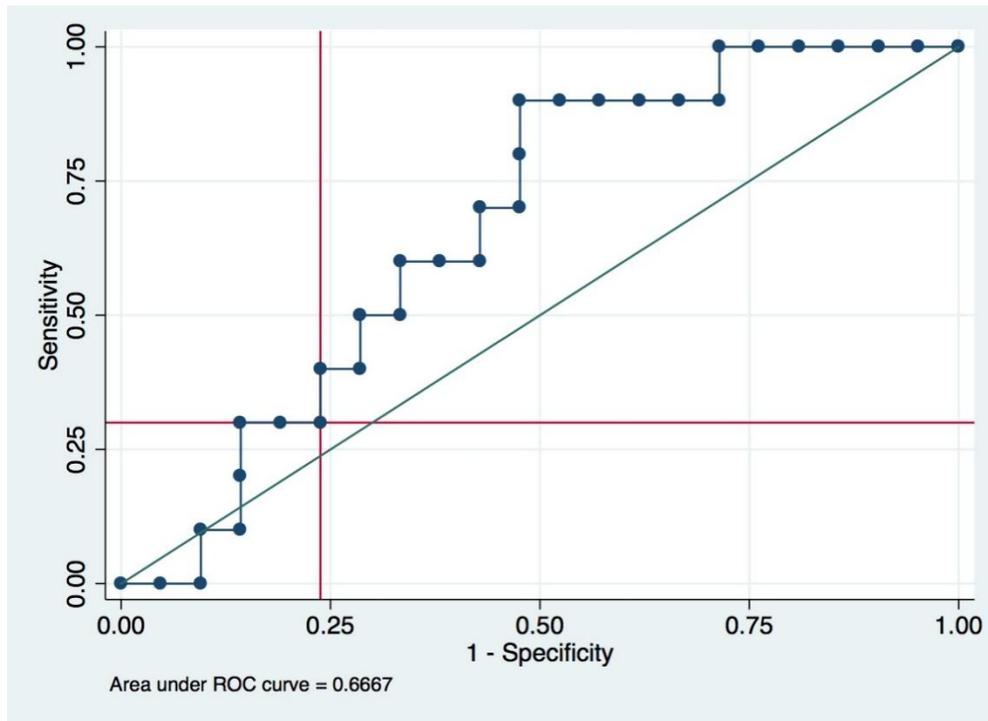
Los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo de PCT para predecir urocultivo positivo se encuentran en la **tabla 7**, con el punto de corte comúnmente recomendado. La **figura 4** muestra la curva ROC con el área bajo la curva de: 06667 (IC 95% 0.4732 - 0.8602).

Tabla 7- Características operativas de la PCT para predecir urocultivo positivo

Punto de corte	> 0.5
Sensibilidad	70
Especificidad	52.4
Valor predictor positivo	41.2
Valor predictor negativo	78.6
LR +	1.47
LR -	0.573

*Área bajo la curva: 06667 (IC 95% 0.4732 - 0.8602)

Figura 4- Curva ROC de PCT para predecir urocultivo positivo



No es posible establecer valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para los demás tipos de cultivo tomados, ya que la muestra no es suficiente.

Al relacionar los diagnósticos principales con el tipo de cultivo tomado, se encontró que de los 223 hemocultivos tomados, 107 fue por sospecha de neumonía bacteriana (48%), 36 por sospecha de sepsis (16%), 20 por sospecha de bacteremia en paciente oncológico (9%) y 19 por sospecha de sepsis en paciente quemado (8%). De los 107 hemocultivos tomados con sospecha de neumonía bacteriana, 12 fueron positivos y 95 fueron negativos, con un porcentaje de positividad del 11%. A los 51 pacientes con sospecha de sepsis, se les tomó 36 hemocultivos, 13 urocultivos, 2 cultivos de LCR.

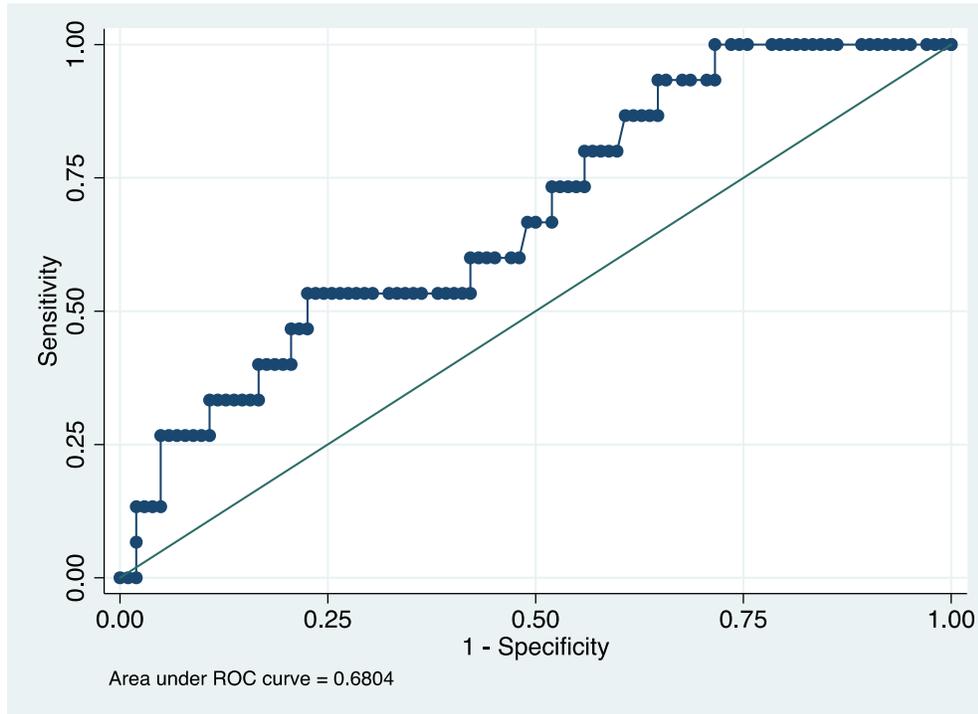
Dado que el diagnóstico de neumonía bacteriana fue el más frecuente (39%), se determinó el rendimiento diagnóstico de la PCT en todas las neumonías bacteriana tanto complicada como no complicada como predictor de bacteremia, estableciendo valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, que se muestran en la **tabla 8** . En la **figura 5** se muestra la Curva ROC de PCT para neumonía con AUC de 0,6804 (IC 95% 0.5411-0.8197)

Tabla 8- Características operativas de PCT en neumonía bacterémica

Punto de corte	> 2
Sensibilidad	53.3
Especificidad	69.6
Valor predictor positivo	20.5
Valor predictor negativo	91
LR +	1,75
LR -	0.67

* AUC de 0,6804 (IC 95% 0.5411-0.8197)

Figura 5- Curva ROC de PCT en neumonía bacterémica



6.4 Relación de valores de PCT con variables clínicas

La relación del valor de PCT con haber recibido tratamiento antibiótico antes y después de tomar el laboratorio se muestra en la **tabla 9**. Se encontró que con diferencia estadísticamente significativa los pacientes con valores de PCT entre 0.5 y 2ng/ml la mayoría recibieron antibiótico previo a la toma del laboratorio (63 vs 36%, $p=0.036$).

De igual forma fue mayor el porcentaje de pacientes con PCT >2ng/ml que recibieron antibiótico antes (56 vs 43%, $p=0.036$) (**Tabla 9**).

Además se encontró que en general es mayor el porcentaje de uso de antibióticos después de recibir el resultado de la PCT, aumentando de forma significativa entre mayor es el resultado de la PCT (96% en PCT > 2ng/ml, $p<0,001$) (**Tabla 9**).

Tabla 9- Relación de valores de PCT con recibir antibiótico antes o después del resultado

Puntos de corte	Tratamiento antibiótico antes PCT		
	Si N (%)	No N (%)	Total
<0,5ng/ml	51 (44.4)	64 (55.6)	115
0.5-2ng/ml	43 (63.2)	25 (36.8)	68
>2ng/ml	51 (56.1)	40 (43.9)	91
Total	145	129	274
p=0.036			
Puntos de corte	Tratamiento antibiótico después PCT		
	Si N (%)	No N (%)	Total
<0,5ng/ml	84 (73)	31 (27)	115
0.5-2ng/ml	58 (85.3)	10 (14.7)	68
>2ng/ml	88 (96.7)	3 (3.3)	91
Total	230	44	274
p < 0.001			

De todas las PCT (n=274) el 33% tenían valores > 2ng/ml. Al tener en cuenta los diagnósticos, se encontró que de las sospechas de neumonía bacteriana el 34% estaban en éste rango, así como el 25% de los pacientes con sospecha de sepsis, el 57% de las sospecha de bacteremia en paciente oncológico y el 33% de las sospecha de sepsis en paciente quemado (**Tabla 10**).

Tabla 10- Relación de los valores de PCT con el diagnóstico

Diagnóstico	<0,5ng/ml (n)	(%)	0.5-2 ng/ml (n)	(%)	>2ng/ml (n)	(%)	Total
Neumonía bacteriana	48	44.86	22	20.56	37	34.58	107
Sepsis	22	43.14	16	31.37	13	25.49	51
Bacteremia en paciente oncológico	9	32.14	3	10.71	16	57.14	28
Sepsis en quemado	8	38.1	6	28.57	7	33.33	21
Meningitis bacteriana	8	53.33	3	20	4	26.67	15
Neumonía bacteriana complicada	2	20	6	60	2	20	10
Sepsis de origen abdominal	3	30	3	30	4	40	10
Apendicitis con peritonitis	4	50	2	25	2	25	8
Infección de vías urinarias	2	28.57	3	42.86	2	28.57	7
Infección de tejidos blandos	4	66.67	2	33.33	0	0	6
Infección osteoarticular	2	66.67	1	33.33	0	0	3
Síndrome febril prolongado	1	33.33	1	33.33	1	33.33	3
Sepsis asociada a catéter	0	0	0	0	2	100	2
Sinusitis	1	50	0	0	1	50	2
Sepsis neonatal tardía	1	100	0	0	0	0	1
Total	115	42	68	25	91	33	274

Al determinar la relación de los valores de PCT con el estado al momento del alta, se encontró de forma estadísticamente significativa que a mayor valor de PCT mayor mortalidad, alcanzando el 22% en los pacientes con valores de PCT >2 ng/ml ($p=0.003$) (Tabla 11).

Tabla 11- Relación de valores de PCT con estado al momento del alta

PCT punto corte	MUERTO (n)	MUERTO (%)	VIVO (n)	VIVO (%)	Total
<0.5ng/ml	2	2.7	71	97.3	73
0.5-2ng/ml	5	13.2	33	86.8	38
>2ng/ml	12	22.2	42	77.8	54
Total	19		146		165

* Valor de p para las diferencias de porcentaje: 0.003

**Análisis por paciente. En los pacientes tenía varias mediciones de procalcitonina en un mismo evento hospitalario, se usó la última procalcitonina de cada evento. De los pacientes con dos eventos, todos excepto uno sobrevivieron a ambos eventos.

6.5 Relación de PCT con el tipo de germen aislado en los cultivos

Se evaluó la relación entre los valores de PCT y el tipo de agente microbiológico identificado en los cultivos, pero no se encontró diferencia significativa entre los valores de PCT en gérmenes Gram negativos comparado con Gram positivos ($p=0.703$)

Tabla 12- Relación valores PCT con tipo de germen

Germen	PCT <0.5ng/ml (%)	PCT 0.5-2ng/ml (%)	PCT > 2ng/ml (%)
Bacterias Gram negativas	8(23)	9 (26)	18 (51)
Bacterias Gram positivas	3 (20)	4 (27)	8 (53)
Hongo	2 (40)	2 (40)	1 (20)
Total	13 (24)	15 (27)	27 (49)

* Valor p de la comparación: 0.703

6.6 Características operativas de PCR, VSG, leucocitos y RAN

Al establecer la correlación entre los valores de PCT y PCR, se encontró un coeficiente de correlación de Spearman de 0.3965 con un valor de $p < 0.0001$. Lo que significa que a medida que los valores de PCR aumentan los de PCT también. La correlación entre PCT y leucocitos muestra una correlación de Spearman de -0.1118 con un valor de $p=0.1028$ y para PCT y RAN la correlación de Spearman es -0.0436 con un valor de $p=0.5254$.

Al comparar los valores de PCT con PCR según los puntos de corte estándar se encontró que el 96% de las PCR toman valores positivos, independiente de si la PCT es negativa o positiva, aunque la correlación estadísticamente significativa, cabe resaltar que todas las PCT positivas >2ng/ml se correlacionan con una PCR positiva >2.8mg/ml (100%) (p=0.046) (**Tabla 13**). No se realizó correlación con VSG porque los datos fueron insuficientes.

Tabla 13- Relación valores PCT y PCR

PCT puntos de corte	PCR puntos de corte		
	<= 2.8mg/dl N (%)	> 2.8mg/dl N (%)	Total
<0.5 ng/ml	6 (7.41)	75 (92.59)	81 (100)
0.5 – 2 ng/ml	1 (1.96)	50 (98.04)	51 (100)
>2 ng/ml	0 (0)	61 (100)	61 (100)
Total	7 (3.63)	186 (96,37)	193 (100)

*Valor p de la comparación: 0.046

En la siguiente tabla se muestran agrupados los valores de leucocitos y neutrófilos según diferentes rangos de edad (**Tabla 14**). De todos los lactantes entre 1 mes y 2 años, solo el 14% mostraron leucocitosis >20000 y el 9% leucopenia < 4500. De los mayores de 2 años el 12% mostró leucocitosis y el 12% leucopenia. En cuanto al RAN en los lactantes el 25% mostró neutrofilia >12000 y de los mayores de 2 años el 34%.

Tabla 14- Distribución de valores de leucocitos y RAN

Rangos de leucocitos	7 a 30d N (%)	1m – 2 a N (%)	>2 a N (%)
<= 4500	0 (0)	10 (9.52)	14 (12.96)
4500 - 10000	0 (0)	36 (34.29)	24 (22.22)
10000 - 15000	1 (100)	23 (21.9)	35 (32.41)
15000 - 20000	0 (0)	21 (20)	21 (19.44)
> 20000	0 (0)	15 (14.29)	14 (12.96)
Total	1 (100)	105 (100)	108 (100)
Rangos de RAN	7 - 30d N (%)	1m – 2a N (%)	>2 a N (%)
<= 1500	0 (0)	8 (7.62)	7 (6.48)
1500 - 3000	0 (0)	13 (12.38)	8 (7.41)
3000 - 6000	0 (0)	25 (23.81)	19 (17.59)
6000 - 9000	1 (100)	21 (20)	20.37)
9000-12000	0 (0)	11 (10.48)	18 (16.67)
> 12000	0 (0)	27 (25.71)	34 (31.48)
Total	1 (100)	105 (100)	108 (100)

En la **tabla 15** se muestra la relación de los valores de PCR, leucocitos y RAN con el resultado de los hemocultivos. En general se observa que no hay una buena correlación estadísticamente significativa entre los valores de éstos biomarcadores y el resultado de los cultivos, reflejando su pobre eficacia como predictores de sepsis.

Tabla 15- Relación de PCR, leucocitos y RAN con hemocultivos

Biomarcador	Hemocultivo				Total	
	Negativo		Positivo			
	n	%	n	%	n	%
PCR						
<= 2.8mg/dl	5	83.3	1	16.7	6	100
> 2.8mg/dl	123	80.9	29	19.1	152	100
Total	128	81	30	19	158	100
Valor p = 0.883						
	Negativo		Positivo		Total	
Leucocitos	n	%	n	%	n	%
<= 4500	15	75	5	25	20	100
4500 - 10000	42	89.4	5	10.6	47	100
10000 - 15000	38	79.2	10	20.8	48	100
15000 - 20000	27	84.4	5	15.6	32	100
> 20000	19	73.1	7	26.9	26	100
Total	141	81.5	32	18.5	173	100
Valor p = 0.398						
	Negativo		Positivo		Total	
RAN	n	%	n	%	n	%
<= 1500	9	75	3	25	12	100
1500 - 3000	16	88.9	2	11.1	18	100
3000 - 6000	30	88.2	4	11.8	34	100
6000 - 9000	29	80.6	7	19.4	36	100
9000-12000	16	72.7	6	27.3	22	100
> 12000	41	80.4	10	19.6	51	100
Total	141	81.5	32	18.5	173	100
Valor p = 0.670						

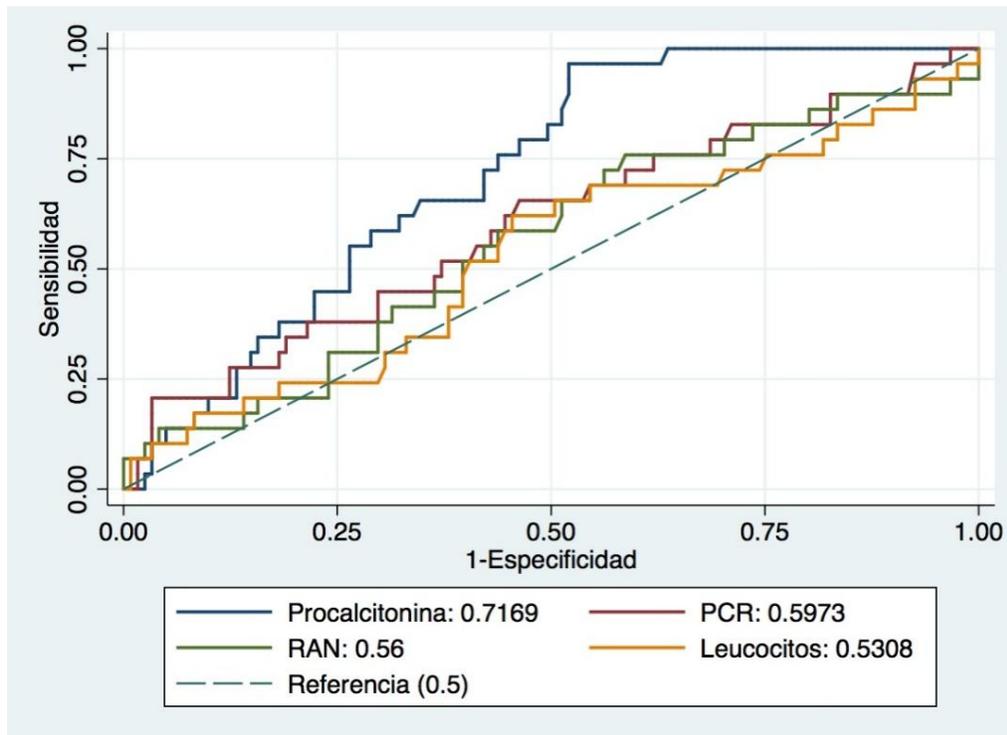
En la **tabla 16** se reúnen las variables operativas de los cuatro biomarcadores evaluados en este estudio, con sus puntos de corte estándar. La PCR tiene una sensibilidad muy alta, pero con una especificidad muy mala, reflejando una alta tasa de falsos positivos con este punto de corte estándar. En cuanto a los leucocitos y RAN, tienen muy mala sensibilidad pero moderada especificidad, sugiriendo la presencia de bacteremia con valores más altos.

Tabla 16- Características operativas de PCT, PCR, leucocitos y RAN con puntos de corte estándar

Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	LR+	LR-
PCT >2ng/ml	53%	69%	1.77	0,6
PCR > 2.8mg/dl	100%	4%	1.04	0
Leucocitos >15000	37%	65%	1.1	0.94
RAN >12000	31%	70%	1.07	0.96

La siguiente es la curva ROC de PCT, PCR, leucocitos y RAN como predictores de sepsis (**figura 6**). Se observa que la PCT en general tiene un mejor rendimiento (AUC de 0.71) al comparar con PCR (AUC 0.59), leucocitos (AUC 0.53) y RAN (AUC 0.56).

Figura 6- Curva ROC para PCT, PCR, leucocitos RAN como predictores de sepsis



Al comparar las curvas ROC de los cuatro biomarcadores, basándose en los datos de los 150 pacientes que tienen medición de los cuatro laboratorios, se encuentra el área bajo la curva para PCT es 0.71, para PCR es 0.59, para leucocitos es 0.53 y para RAN 0,56, con una diferencia estadísticamente significativa entre ellas a favor de PCT ($p=0,0309$) (**Tabla 17**).

Tabla 17- Comparación curvas ROC de PCT, PCR, leucocitos y RAN

Biomarcador	AUC	IC 95%
PCT	0,7169	0,63 – 0,8037
PCR	0,5973	0,476 – 0,7187
Leucocitos	0,56	0,4404 – 0,6796
RAN	0,5308	0,407 – 0,6545

En la **tabla 18** se muestran las características operativas de PCT, PCR, leucocitos y RAN con diferentes puntos de corte comúnmente recomendados en la literatura. Encontramos que la PCT se comporta a mayor punto de corte más específica, la PCR alcanza el mejor punto de sensibilidad y especificidad > 80mg/dl; los leucocitos y RAN con muy malas sensibilidad pero con especificidad alta.

Tabla 18- Características operativas de PCT, PCR, leucocitos y RAN con puntos de corte comúnmente recomendados

Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	LR+	LR-
PCT >0.5	79%	46%	1,48	0,44
PCT >1	64%	60%	1,62	0,6
PCT >2	53%	69%	1,77	0,66
PCR >20	90%	17%	1.08	0.58
PCR >40	76%	35%	1,18	0,66
PCR >80	53%	58%	1,2	0,79
Leu >15000	37%	65%	1,1	0.94
Leu >20000	21%	86%	1,6	0.9
RAN >12000	31%	70%	1,07	0,969
RAN >15000	15%	85%	1,1	0,98

En la **tabla 19** se muestran las características operativas de PCT, PCR, leucocitos y RAN con los puntos de corte óptimos de éste estudio. En general se considera para **PCT >0,7 (S71%, E55%), PCR > 70mg/dl (S60%, E55%), leucocitos >13.000 (S62%, E56%), RAN >6900 (S56% y E51%)** son buenos predictores de sepsis.

Tabla 19- Características operativas de PCT, PCR, leucocitos y RAN con puntos de corte de este estudio para predecir sepsis

Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	LR+	LR-
PCT >0.5	79%	46%	1,48	0,44
PCR >40	76%	35%	1,18	0,66
Leu >13000	62%	56%	1,42	0,66
RAN >6900	56%	51%	1,14	0,85

7. Discusión

En este estudio se encontró que la PCT es un buen predictor de infección bacteriana comprobada por cultivos en niños hospitalizados al compararlo con PCR, conteo de leucocitos y recuento de neutrófilos absolutos (RAN).

La población incluida en el estudio superó el tamaño de muestra planteado en la metodología. Las variables demográficas muestran una relación niño: niña de 1.4:1 en su mayoría lactantes, lo que sugiere que en nuestra población una de las principales causas de consulta en éste grupo etario son las causas infecciosas. Los neonatos no tuvieron una muestra representativa en este estudio, probablemente porque para el año 2010 la PCT aún no hacía parte del protocolo de sepsis tardía en la institución.

La mortalidad general de los pacientes incluidos fue del 11%, cifra importantemente alta, probablemente se correlaciona con que el sitio más frecuente de solicitud de la PCT fue la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico, donde se maneja la mayor complejidad clínica de la institución. Además, se encontró mayor mortalidad en los pacientes con valores elevados de PCT de forma estadísticamente significativa, lo que se correlaciona con varios estudios anteriores (6,17), lo que corrobora el papel de la procalcitonina como indicador de severidad y pronóstico.

En cuanto a los diagnósticos, se encontró que el más frecuente fue sospecha de neumonía bacteriana, lo que refleja la carga que tiene la patología respiratoria en nuestro medio y en los lactantes, y que al igual que muestra la literatura, las infecciones respiratorias bajas son de las patologías frecuentes de aplicación de la procalcitonina como herramienta para tratar de distinguir etiología viral de bacteriana, así como para identificar las neumonías bacterémicas

(6,17,47,48). **Después de la patología respiratoria, la sepsis, bacteremia en paciente oncológico y sepsis en paciente quemado le siguen en frecuencia, como los diagnósticos de alta complejidad en los cuales los pediatras utilizan de rutina la procalcitonina.**

Respecto a las pruebas de laboratorio, se incluyeron los biomarcadores de infección más usados en nuestra práctica diaria, como son la PCR, VSG, hemograma con conteo leucocitario y de neutrófilos absolutos, y más recientemente la PCT. En general los más solicitados son el hemograma y la PCR, siendo menos frecuente la VSG. Los cultivos en general mostraron una tasa de positividad de 20%, en el caso de los hemocultivos del 17%, que supera la tasa reportada a nivel mundial de 15% ⁽²⁶⁾. En concordancia con el último reporte del Grebo 2014, los gérmenes Gram negativos son los principales aislamientos microbiológicos en las Unidades de Cuidado Intensivo Pediátrico, en este estudio encabezados por *Escherichia coli* tanto en sangre como en orina, seguido de *Staphylococcus aureus*. En nuestro caso la tasa de contaminación fue del 5%, también

dentro del rango esperado, siendo los cocos coagulasa positivos los contaminantes más frecuentes (26).

La procalcitonina sérica es un biomarcador de infección, que ha sido usado en las últimas décadas principalmente como diagnóstico, pero también para seguimiento y pronóstico, en el reconocimiento de infecciones bacterianas como sepsis en niños y neonatos, infecciones respiratorias bajas, sepsis en paciente oncológico, quemados, infecciones urinarias entre los más frecuentes (6).

En este estudio, se evaluaron 274 muestras de procalcitonina en relación a cultivos de diferentes líquidos corporales, principalmente hemocultivos, buscando evaluar su eficacia como marcador de infección bacteriana en nuestro medio. Las características operativas de la PCT para evaluar sepsis en este estudio en general fueron buenas, teniendo en cuenta los diferentes puntos de corte planteados en la literatura para evaluación de sepsis, se encontró que con valores menores de 0,5ng/ml se logran identificar a los pacientes con bajo riesgo de bacteremia, ya que alcanza una sensibilidad del 76% y un VPN del 90%, que se encuentran dentro de los rangos reportados en la literatura (15). Por el contrario, con valores mayores de 2ng/ml ayudan a identificar los pacientes con alto riesgo de bacteremia, ya que este punto de corte muestra una especificidad mayor, del 69%, manteniendo un VPN de 87%. Al evaluar la curva ROC de PCT como predictor de sepsis, encontramos que los valores tienen el comportamiento esperado, que a mayor sea el valor de procalcitonina mayor su especificidad y menor su sensibilidad.

El segundo cultivo más frecuentemente solicitados fue el urocultivo, con una muestra suficiente que permitió evaluar la eficacia de la PCT para predecir resultado positivo en los urocultivos. Hasta el momento la literatura ha encontrado con puntos de corte de 0,5ng/ml permiten diferenciar pielonefritis de infección urinaria baja, al correlacionarse

con cicatrices renales identificadas por gammagrafía DMSA (6,14,44,45). Teniendo en cuenta que en este estudio no se realizó esta correlación imagenológica, solo podemos concluir que con punto de corte $> 0,5\text{ng/ml}$ se alcanzan valores de sensibilidad de 70%, especificidad del 52%, para predecir un resultado positivo de urocultivo, con VPP de 41% y de VPN del 78%, con un área bajo la curva menor que la encontrada para los hemocultivos. En el contexto de una sospecha de infección urinaria, este dato nos podría orientar en aquellas circunstancias donde el resultado de uroanálisis y Gram de orina no centrifugada son dudosos y persiste la sospecha clínica, o si una vez se inició tratamiento de primera línea al paciente no mejora, orientar el escalonamiento terapéutico. Se requieren más estudios en nuestro medio que corroboren esta relación.

Dado que las demás muestras de cultivos de otros líquidos como LCR, articular, pleural y peritoneal fueron pocas, no es posible establecer las características operativas de la PCT para éstos.

Al relacionar los cultivos tomados con el diagnóstico, se encontró que la principal sospecha diagnóstica a la hora de solicitar hemocultivos fue neumonía bacteriana, encontrando una tasa de positividad de cultivos del 11%, que en general es baja. Si bien es cierto que se recomienda la toma de hemocultivos en pacientes con neumonía bacteriana, por su importancia epidemiológica para monitoreo de resistencia bacteriana a los antibióticos, y para mejor orientación terapéutica, la baja tasa de positividad de los mismos, permitiría sugerir, como en estudios realizados en adultos (52), que

se oriente la toma de hemocultivos en ésta patología por medio de la procalcitonina, de tal forma que se logre un mejor aprovechamiento de los recursos económicos en salud. Al evaluar las características operativas de la PCT como predictor de bacteremia en

neumonía complicada y no complicada, se encontró que con un punto de corte $>2\text{ng/ml}$, se alcanza sensibilidad del 53% en general baja, pero con especificidad del 69% con VPN de 91%, que sugiere que con un resultado positivo tiene moderada probabilidad de tener una neumonía bacterémica y ameritaría toma de hemocultivos.

Al relacionar los valores de PCT con algunas variables clínicas, se encontró que con diferencia estadísticamente significativa los pacientes con valores de PCT entre 0.5 y 2ng/ml

la mayoría recibieron antibiótico previo a la toma del laboratorio (63 vs 36%, $p=0.036$), lo que puede significar presencia de infección parcialmente tratada con posible descenso de niveles de PCT en respuesta a ello, ya que según lo reportado en la literatura, la procalcitonina disminuye rápidamente en respuesta a la terapia antibiótica y se normalizan a los 2 o 3 días (15,16). De igual forma fue mayor el porcentaje de pacientes con PCT $>2\text{ng/ml}$ que recibieron antibiótico antes (56 vs 43%, $p=0.036$) lo que puede reflejar infección no controlada que a pesar del antibiótico persiste con valores altos de PCT, como lo muestra la literatura (15,16). Por otro lado, al evaluar el cambio de conducta médica posterior a recibir el reporte de la PCT, respecto al inicio o cambio de terapia antibiótica, se encontró de forma estadísticamente significativa ($p<0,001$), que después de recibir el resultado se aumenta la administración de antibióticos a los pacientes, lo que sugiere que los pediatras confían en el resultado y aumenta su sospecha diagnóstica de infección bacteriana con un resultado positivo.

Al relacionar los valores de PCT con el diagnóstico, se encontró que el 34% de los pacientes con sospecha de neumonía bacteriana estuvieron dentro del rango de positividad para sepsis $>2\text{ng/ml}$, el 25% en los pacientes con sospecha de sepsis, y con el rango más alto el 57% de los pacientes oncológicos con sospecha de bacteremia. Al correlacionar estos valores con el porcentaje de positividad de los cultivos en las mismas patologías, encontramos que es mucho menor la positividad de los cultivos en relación a la positividad de la PCT. Cabe recordar que el estándar de oro en el diagnóstico de sepsis y de muchas infecciones en general son los cultivos, sin embargo, los resultados falsos negativos pueden ocurrir al cometer errores en la toma y los falsos negativos resultar en contaminaciones. Esto puede generar que la correlación entre el estándar de oro, en esta caso cultivos, y la PCT no se tan buena.

Al igual que lo reportado en estudios previos

(15,18,19), no se encontró relación de los valores de PCT y el tipo de agente microbiológico identificado en los cultivos. Pudiera pensarse que es más sensible para identificar gérmenes Gram negativos, pero dado que éste grupo es el más frecuentemente aislado, pudiera tratarse de un sesgo de confusión.

Dentro de los muchos otros biomarcadores de infección que existen, la PCR es el reactante de fase aguda más utilizado para evaluar infección e inflamación. En general ha mostrado ser un buen marcador de seguimiento por su descenso lento ante el uso de antibióticos, pero con menor eficacia diagnóstica que la PCT (11,20). En este estudio, se encontró una correlación adecuada entre PCR y PCT, no solo de forma numérica, sino en relación a sus puntos de corte, ya que el 100% de las PCR positivas se correlacionan con una PCT positiva. Sin embargo cabe resaltar, que igualmente se encontró que el 96% de las PCR toman valores positivos, independiente de si la PCT es negativa o positiva, lo que sugiere que a pesar de la significancia, la correlación diagnóstica no es tan buena, y que con los puntos de referencia del laboratorio, la PCR tiene una alta tasa de falsos positivos, que se ve reflejado en su alta sensibilidad pero con especificidad muy baja para para éste punto de corte.

Al evaluar los leucocitos y recuento absoluto de neutrófilos, se encontró que solo un bajo porcentaje (14%) de los lactantes mostraron valores elevados de leucocitos, y una proporción aún más baja 9% leucopenia. En cuanto al RAN, se encontró que el 25% mostraron neutrofilia >12000 , siendo en los mayores de 2 años un poco mayor. Esto se correlaciona con lo referido por la literatura, sobre la baja correlación entre infección y estas variables (11), por lo que en general no se consideran buenos marcadores de infección bacteriana y sepsis.

Al correlacionar la PCR, leucocitos y RAN con el estándar de oro que son los hemocultivos, como predictores de sepsis, no se encontró relación significativa entre ninguno de los anteriores. Al establecer las variables operativas para éstos biomarcadores, se encontró que la PCT tiene mayor área bajo la

curva con 0.71 al compararlo con PCR en 0.5973, leucocitos 0.5308 y RAN 0.56. Al comparar el área bajo la curva de los cuatro biomarcadores, basándose en los 150 pacientes que tienen todos los datos, se encontró que hay diferencia significativa entre ellas, a favor de la PCT ($p=0,0309$), corroborando la eficacia de la PCT como predictor de sepsis en comparación con PCR, leucocitos y RAN. Esto se corrobora con lo encontrado en la literatura, en especial para sepsis y fiebre sin foco (4,12,14,16).

Se establecieron las diferentes valores de sensibilidad y especificidad, LR+ y – para los puntos de corte estándar, encontrando que la PCR tiene altísima sensibilidad a expensas de una especificidad muy baja, probablemente secundario a su alta tasa de falsos positivos para éste punto de corte de >2.8mg/dl. Los leucocitos y RAN tienen buenos valores de especificidad de 65% y 70% respectivamente, sugiriendo su correlación con bacteremia cuando el resultado es mayor.

Al establecer los puntos de corte más comúnmente utilizados en la literatura,

encontramos que la PCT se comporta a mayor punto de corte más específica, logrando buenos valores de sensibilidad y especificidad con puntos de corte >0,5 y 2 ng/ml, como se mencionó previamente, la PCR alcanza el mejor punto de sensibilidad y especificidad

> 80mg/dl; los leucocitos y RAN con muy malas sensibilidad pero con especificidad alta para puntos de corte >20000 y >15000 respectivamente.

Finalmente al buscar el punto de corte en el que los biomarcadores tengan la mejor sensibilidad con una especificidad que supere el 50%, en este estudio se encontró que los puntos de corte óptimos para predecir sepsis son PCT >0,7 (S71%, E55%), PCR > 70mg/dl (S60%, E55%), leucocitos >13.000 (S62%, E56%), RAN >6900 (S56% y E51%). Estos datos son importantes herramientas para los pediatras de la Fundación Hospital de la Misericordia, que pueden orientar la interpretación de estos biomarcadores a la hora de enfrentarse a una paciente con sepsis.

8. Conclusiones

- **La población estudiada en su mayoría son lactantes, hospitalizados en unidades de alta complejidad, con sospecha de neumonía bacteriana o sepsis**
- **La mayoría de cultivos solicitados fueron hemocultivos, con una tasa de positividad de 17% y de contaminación de 5.5%**
- **Los gérmenes más frecuentemente aislados son los Gram negativos, no se encontró relación entre los valores de procalcitonina y el tipo de germen.**
- **La procalcitonina con punto de corte > 0,5ng/ml tiene moderada sensibilidad pero baja especificidad para predecir sepsis. Al tomar >2ng/ml de punto de corte, mejora la especificidad pero cae la sensibilidad, manteniendo un buen VPN para sepsis. Esto se aplica para los urocultivos, pero con un valor más bajo de sensibilidad y especificidad.**

-
- **El rendimiento de la procalcitonina para predecir bacteremia en neumonía complicada es aceptable, tomando punto de corte $>2\text{ng/ml}$ alcanza especificidad de 69% pero con baja sensibilidad, con VPN del 91%.**
 - **Recibir tratamiento antibiótico antes puede disminuir los valores de PCT al momento de su evaluación.**
 - **Los médicos prescriben más antibióticos luego de recibir el resultado de la PCT, aún más si fue positiva $> 2\text{ng/ml}$**
 - **Tener una procalcitonina mayor de 2ng/ml aumenta la mortalidad de forma significativa, lo que se correlaciona con su valor pronóstico.**
 - **Los valores de PCR y PCT tienen una adecuada correlación numérica más no diagnóstica, ya que muchas PCT negativas tienen PCR positiva, lo que sugiere que deben usarse puntos de corte más altos al valor de referencia del laboratorio.**
 - **La PCR, leucocitos y RAN no tienen adecuado rendimiento para predecir sepsis.**

- **En comparación con PCR, leucocitos y RAN, la PCT es más eficiente a la hora de predecir sepsis en niños hospitalizados en la Fundación Hospital de la Misericordia.**
- **Este estudio sugiere que los puntos de corte óptimos para predecir sepsis son PCT >0,7 (S71%, E55%), PCR > 70mg/dl (S60%, E55%), leucocitos >13.000 (S62%, E56%), RAN >6900 (S56% y E51%).**

9. Bibliografía

1. Londoño CC, Ortegón LM. Enfoque diagnóstico del lactante febril y bacteremia oculta. PRECOP. 2007;6(3):39–47.
2. Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2000 Dec [cited 2012 Nov 18];36(6):602–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11097701>
3. Manzano S, Bailey B, Gervais A, Cousineau J, Delvin E, Girodias J-B. Markers for bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child* [Internet]. 2011 May [cited 2012 Nov 19];96(5):440–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21278424>
4. Kaplan JM, Wong HR. Biomarker discovery and development in pediatric critical care medicine. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2011 Mar [cited 2014 Oct 7];12(2):165–73. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2924462&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
5. Hsiao AL, Baker MD. Fever in the new millennium: a review of recent studies of markers of serious bacterial infection in febrile children. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2005 Feb;17(1):56–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15659965>
6. Pacifico L, Osborn JF, Natale F, Ferraro F, De Curtis M, Chiesa C. Procalcitonin in pediatrics. [Internet]. 1st ed. *Advances in clinical chemistry*. Elsevier Inc.; 2013. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23461137>
7. Obuchowski N a. Sample size calculations in studies of test accuracy. *Stat Methods Med Res* [Internet]. 1998 Dec;7(4):371–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9871953>
8. Correa Velez JA. Fiebre en niños. PRECOP [Internet]. 2001;1:17–31. Available from: http://www.scp.com.co/precop/precop_files/modulo_1_vin_1/CAPFIEBRE.pdf
9. Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* [Internet]. 2010 Jan;14(1):R15. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2875530&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

10. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2006 Apr;18(2):125–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20085423>
11. Alqahtani MF, Marsillio LE, Rozenfeld R a. A Review of Biomarkers and Physiometers in Pediatric Sepsis. *Clin Pediatr Emerg Med* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014 Jun [cited 2014 Nov 8];15(2):177–84. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1522840114000354>
12. Smith K, Bigham MT. Biomarkers in Pediatric Sepsis. 2011;24–30.
13. Van den Bruel a., Thompson MJ, Haj-Hassan T, Stevens R, Moll H, Lakhanpaul M, et al. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *Bmj* [Internet]. 2011 Jun 8 [cited 2012 Nov 4];342(jun08 2):d3082–d3082. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.d3082>
14. Irwin AD, Carrol ED. Procalcitonin. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* [Internet]. 2011 Dec [cited 2014 Nov 8];96(6):228–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21992929>
15. Chan T, Gu F. Early Diagnosis of Sepsis Using Serum Biomarkers. 2014;1–18.
16. Galetto-Lacour a., Zamora S a., Gervaix a. Bedside Procalcitonin and C-Reactive Protein Tests in Children With Fever Without Localizing Signs of Infection Seen in a Referral Center. *Pediatrics* [Internet]. 2003 Nov 1 [cited 2012 Nov 4];112(5):1054–60. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.112.5.1054>
17. Rossum AMC Van, Wulkan RW. Procalcitonin in children Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. 2004;4(October):620–30.
18. Fleischhack G, Cipic D, Juettner J, Hasan C, Bode U. Procalcitonin-a sensitive inflammation marker of febrile episodes in neutropenic children with cancer. *Intensive Care Med* [Internet]. 2000 Mar;26 Suppl 2:S202–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18470721>
19. Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F, Reinhart K. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature. *Infection* [Internet]. 2008 Oct [cited 2014 Sep 24];36(5):396–407. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18759057>
20. Celik IH, Demirel FG, Uras N, Oguz SS, Erdeve O, Biyikli Z, et al. What are the cut-off levels for IL-6 and CRP in neonatal sepsis? *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Oct 5];24(6):407–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21089127>

21. Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in pediatric practice. *Pediatr Rev* [Internet]. 2008 Jan [cited 2014 Nov 21];29(1):12–23; quiz 24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18166617>
22. Standage SW, Wong HR. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Nov 21];9(1):71–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3033193&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
23. Sinha M, Desai S, Mantri S, Kulkarni A. Procalcitonin as an adjunctive biomarker in sepsis. *Indian J Anaesth* [Internet]. 2011 May [cited 2012 Nov 4];55(3):266–70. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3141151&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
24. Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, Júnior RR, Carcillo J a, Leone C, et al. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Arch Dis Child* [Internet]. 2006 Feb [cited 2012 Nov 4];91(2):117–20. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2082702&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
25. Mathew B, Roy D D, Kumar TV. The use of procalcitonin as a marker of sepsis in children. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2013 Feb [cited 2013 Dec 9];7(2):305–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3592298&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
26. Sexton DJ, Baron EL. Blood cultures for the detection of bacteremia. *UpToDate* 171. 2009;
27. Vincent J-L, Donadello K, Schmit X. Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. *Crit Care Clin* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Apr [cited 2014 Oct 7];27(2):241–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21440199>
28. Reinhart K, Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. *Crit Care Clin* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Apr [cited 2014 Oct 7];27(2):253–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21440200>
29. Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I, Tsantes A, Armaganidis A. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* [Internet]. 2010 Nov [cited 2014 Oct 5];38(11):2229–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20729729>
30. Rey C, Los Arcos M, Concha A, Medina A, Prieto S, Martinez P, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med* [Internet]. 2007 Mar [cited 2014

- Nov 8];33(3):477–84. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17260130>
31. Simon L, Saint-Louis P, Amre DK, Lacroix J, Gauvin F. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection in critically ill children at onset of systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2008 Jul [cited 2014 Sep 23];9(4):407–13. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18496408>
32. Wong HR, Cvijanovich NZ, Hall M, Allen GL, Thomas NJ, Freishtat RJ, et al. Interleukin-27 is a novel candidate diagnostic biomarker for bacterial infection in critically ill children. *Crit Care* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2012 Jan [cited 2014 Oct 5];16(5):R213. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3682317&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
33. Rey C, Los Arcos M, Concha A, Medina A, Prieto S, Martinez P, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med* [Internet]. 2007 Mar [cited 2014 Oct 6];33(3):477–84. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17260130>
34. Celik IH, Demirel FG, Uras N, Oguz SS, Erdeve O, Biyikli Z, et al. What are the cut-off levels for IL-6 and CRP in neonatal sepsis? *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Nov 6];24(6):407–12. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21089127>
35. Pugin J; Meisner M; Leon A; Gendrel D; Fernandez. Diagnóstico y monitorización de la sepsis. Thermo Fisher Scientific. 2012. p. 24.
36. Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, Mantadakis E, Falagas ME. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* [Internet]. 2011 May [cited 2012 Nov 12];37(5):747–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21380522>
37. 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* [Internet]. 2012 Nov [cited 2014 Sep 22];60(5):591–600. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22921165>
38. Marín Reina P, Ruiz Alcántara I, Vidal Micó S, López-Prats Lucea JL, Modesto I Alapont V. [Accuracy of the procalcitonin test in the diagnosis of occult bacteremia in paediatrics: a systematic review and meta-analysis]. *An Pediatr (Barc)* [Internet]. 2010 Jun [cited 2014 Nov 8];72(6):403–12. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20466607>

39. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2007 Aug [cited 2012 Nov 4];26(8):672–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17848876>
40. Manzano S, Bailey B, Gervais A, Cousineau J, Delvin E, Girodias J-B. Markers for bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child* [Internet]. 2011 May [cited 2014 Oct 29];96(5):440–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21278424>
41. England JT, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Use of Serum Procalcitonin in Evaluation of Febrile Infants: A Meta-analysis of 2317 Patients. *J Emerg Med* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014 Sep 30 [cited 2014 Nov 8];(January):1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25281186>
42. Multicenter AE, Cohort C. Serum Procalcitonin Level and Other Biological Markers to Distinguish Between Bacterial and Aseptic Meningitis in Children. 2008;162(12):1157–63.
43. Alkholi UM, Abd Al-Monem N, Abd El-Azim A a, Sultan MH. Serum procalcitonin in viral and bacterial meningitis. *J Glob Infect Dis* [Internet]. 2011 Jan [cited 2012 Nov 4];3(1):14–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3068572&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
44. Kotoula A, Gardikis S, Tsalkidis A, Mantadakis E, Zissimopoulos A, Deftereos S, et al. Comparative efficacies of procalcitonin and conventional inflammatory markers for prediction of renal parenchymal inflammation in pediatric first urinary tract infection. *Urology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009 Apr [cited 2012 Nov 12];73(4):782–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19152962>
45. Nikfar R, Khotae G, Ataee N, Shams S. Usefulness of procalcitonin rapid test for the diagnosis of acute pyelonephritis in children in the emergency department. *Pediatr Int* [Internet]. 2010 Apr [cited 2014 Oct 5];52(2):196–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20500474>
46. Mortazavi F, Ghojzadeh M. Usefulness of serum procalcitonin level for prediction of vesicoureteral reflux in pediatric urinary tract infection. *Iran J Kidney Dis* [Internet]. 2014 Jan;8(1):37–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24413719>
47. Don M, Valent F, Korppi M, Canciani M. Differentiation of bacterial and viral community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Int* [Internet]. 2009 Feb [cited 2012 Nov 19];51(1):91–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19371285>
48. Khan DA, Rahman A, Khan FA. Is procalcitonin better than C-reactive protein for early diagnosis of bacterial pneumonia in children? *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2010

- Jan [cited 2012 Nov 12];24(1):1–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20087955>
49. Esposito S, Tagliabue C, Picciolli I, Semino M, Sabatini C, Consolo S, et al. Procalcitonin measurements for guiding antibiotic treatment in pediatric pneumonia. *Respir Med* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Dec [cited 2014 Oct 5];105(12):1939–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21959024>
50. Schuetz P, Müller B, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, Ce L, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections (Review) Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. 2012;(9).
51. Baer G, Baumann P, Buettcher M, Heininger U, Berthet G, Schäfer J, et al. Procalcitonin guidance to reduce antibiotic treatment of lower respiratory tract infection in children and adolescents (ProPAED): a randomized controlled trial. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jan [cited 2013 Dec 9];8(8):e68419. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3735552&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
52. Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest* [Internet]. 2010 Jul [cited 2012 Nov 4];138(1):121–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299634>
53. Maharajan K, Patro DK, Menon J, Hariharan AP, Parija SC, Poduval M, et al. Serum Procalcitonin is a sensitive and specific marker in the diagnosis of septic arthritis and acute osteomyelitis. *J Orthop Surg Res* [Internet]. Journal of Orthopaedic Surgery and Research; 2013 Jan [cited 2014 Nov 8];8(1):19. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3718669&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
54. Kitanovski L, Jazbec J, Hojker S, Derganc M. Diagnostic accuracy of lipopolysaccharide-binding protein for predicting bacteremia/clinical sepsis in children with febrile neutropenia: comparison with interleukin-6, procalcitonin, and C-reactive protein. *Support Care Cancer* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Oct 5];22(1):269–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24057110>
55. Haeusler GM, Carlesse F, Phillips RS. An updated systematic review and meta-analysis of the predictive value of serum biomarkers in the assessment of fever during neutropenia in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2013 Oct [cited 2014 Oct 5];32(10):e390–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23673421>
56. Phillips RS, Wade R, Lehrnbecher T, Stewart L a, Sutton AJ. Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer. *BMC Med*

[Internet]. BioMed Central Ltd; 2012 Jan [cited 2014 Oct 5];10(1):6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3331823&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

57. Sand M, Trullen X V, Bechara FG, Pala XF, Sand D, Landgrafe G, et al. A prospective bicenter study investigating the diagnostic value of procalcitonin in patients with acute appendicitis. *Eur Surg Res* [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 Oct 5];43(3):291–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2790741&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
58. Gavela T, Cabeza B, Serrano A, Casado-Flores J. C-reactive protein and procalcitonin are predictors of the severity of acute appendicitis in children. *Pediatr Emerg Care* [Internet]. 2012 May;28(5):416–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22531196>
59. Sack U, Biereder B, Elouahidi T, Bauer K, Keller T, Tröbs R-B. Diagnostic value of blood inflammatory markers for detection of acute appendicitis in children. *BMC Surg* [Internet]. 2006 Jan [cited 2014 Oct 5];6:15. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1712352&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
60. Wu H-P, Chen C-Y, Kuo I-T, Wu Y-K, Fu Y-C. Diagnostic values of a single serum biomarker at different time points compared with Alvarado score and imaging examinations in pediatric appendicitis. *J Surg Res* [Internet]. Elsevier Inc; 2012 May 15 [cited 2014 Oct 5];174(2):272–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21529827>
61. Yu C-W, Juan L-I, Wu M-H, Shen C-J, Wu J-Y, Lee C-C. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis. *Br J Surg* [Internet]. 2013 Feb [cited 2014 Oct 5];100(3):322–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23203918>

Anexo 1: Formulario de recolección.

FORMULARIO Procalcitonina sérica como marcador de infección bacteriana comprobada por medio de cultivo en niños hospitalizados en HOMI

DATOS GENERALES

NUMERO DE IDENTIFICACIÓN

Sin puntos ni comas

NUMERO DE EVENTO HOSPITALARIO

FECHA DE NACIMIENTO

dia/mes/año

FECHA DE INGRESO

dia/mes/año

EDAD

Días =D, meses=M, años=A sin espacios

GÉNERO

Masculino

Femenino

IMPRESION DIAGNÓSTICA

OTRO DIAGNOSTICO, CUAL?

OTRO DIAGNOSTICO, CUAL?

ANTIBIOTICO ANTES DE LABORATORIO

Si

No

ANTIBIOTICO DESPUES DE LABORATORIO

Si

No

SITIO DE HOSPITALIZACIÓN

ESTADO AL MOMENTO DEL ALTA

Vivo

Muerto

DATOS DE LABORATORIO

FECHA Y HORA DE TOMA DE PROCALCITONINA

dia/mes/año-00:00

VALOR DE PROCALCITONINA

valores reportados en mg/L

FECHA Y HORA DE TOMA DE CULTIVO

dia/mes/año-00:00

TIPO DE CULTIVO

CUAL LIQUIDO?

si la respuesta anterior fue otro liquido especificar cual

RESULTADO DEL CULTIVO

- Positivo
 Negativo

AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO

Nombre del microorganismo aislado en el cultivo

PERFIL MICROBIOLÓGICO DEL GERMEN

Escribir S=sensible, R=resistente y MIC separado por comas

FECHA DE TOMA DE PCR

dia/mes/año

VALOR DE PCR

en mg/ml

FECHA DE TOMA DE VSG

dia/mes/año

VALOR DE VSG

FECHA DE TOMA DE CH

dia/mes/año

RECUENTO DE LEUCOCITOS

valor absoluto sin puntos y comas

RECUENTO DE NEUTRÓFILOS

valor absoluto sin puntos ni comas

