



ORIGINAL

## Exactitud del test de procalcitonina en el diagnóstico de bacteriemia oculta en pediatría: revisión sistemática y metanálisis

P. Marín Reina<sup>b</sup>, I. Ruiz Alcántara<sup>b</sup>, S. Vidal Micó<sup>a</sup>, J.L. López-Prats Lucea<sup>c</sup>  
y V. Modesto i Alapont<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>UCI pediátrica del Hospital Infantil Universitari «La Fe», Valencia, España

<sup>b</sup>Servicio de Pediatría del Hospital de La Ribera, Alzira, Valencia, España

<sup>c</sup>UCI pediátrica del Hospital Clínic Universitari de València, Valencia, España

Recibido el 13 de diciembre de 2009; aceptado el 10 de marzo de 2010

Disponible en Internet el 13 de mayo de 2010

### PALABRAS CLAVE

Procalcitonina;  
Exactitud diagnóstica;  
Fiebre sin foco;  
Bacteriemia oculta;  
Metanálisis

### Resumen

**Objetivos:** Evaluar la exactitud diagnóstica del test de procalcitonina (PCT) sérica para detectar la infección bacteriana grave (IBG) en pacientes pediátricos ambulatorios que consultan en urgencias por fiebre sin foco (FSF).

**Material y métodos:** Se realizó una búsqueda de artículos recogidos en los repertorios MEDLINE, OVID y EMBASE (hasta enero 2010). Se incluyeron aquellos artículos que valoraban la exactitud diagnóstica de la determinación de la PCT sérica para detectar IBG en niños que, estando previamente sanos, consultaron en urgencias por fiebre sin foco. Se evaluó su calidad metodológica mediante criterios de validez predefinidos (QUADAS, CASPE) y se incluyeron para el análisis solo los de la máxima calidad. El metanálisis estadístico se realizó mediante el programa Meta-DiSc versión 1.1.1 bajo un entorno Windows.

**Resultados:** La búsqueda identificó 115 publicaciones. Solo 6 estudios (observacionales analíticos de cohortes prospectivas) cumplieron los criterios de inclusión, acumulando una muestra de 1.139 pacientes. La prevalencia de IBG, osciló entre un 12,8–29% con una media ponderada de 18%. La Sensibilidad global fue del 0,771 (IC 95%=0,707–0,826), la especificidad global fue del 0,804 (IC95%=0,777–0,830), la razón de verosimilitudes para resultados positivos (RVpos) global fue 3,610 (IC95%=2,481–5,253) y la razón de verosimilitudes para resultados negativos (RVneg) global fue 0,218 (IC95%=0,106–0,446). La odds ratio diagnóstica (ORD) fue 18,922 (IC95%=10,076–35,534), la curva ROC resumen (SROC) presentó un área bajo la curva (AUC)=0,8801 (IC95%=0,821–0,939), y el punto de umbral diagnóstico óptimo fue  $Q^*=0,8106$  (IC95%=0,7512–0,8699).

**Conclusiones:** Los resultados de nuestro trabajo sugieren que, de entre los niños con fiebre sin foco no hospitalizados, la prueba de PCT identifica con exactitud a los que

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vicibego@telefonica.net (V. Modesto i Alapont).

**KEYWORDS**

Procalcitonin;  
Diagnostic accuracy;  
Fever without source;  
Occult bacteremia;  
Meta-analysis

presentan IBG. Estos resultados no pueden extrapolarse a un espectro diferente de pacientes pediátricos.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

---

**Accuracy of the procalcitonin test in the diagnosis of occult bacteremia in paediatrics: A systematic review and meta-analysis**

**Abstract**

*Objective:* To evaluate the diagnostic accuracy of serum procalcitonin (PCT) to detect severe bacterial infection (SBI) in ambulatory children attended in the emergency room (ER) for fever without source (FWS).

*Material and methods:* A search was made in MEDLINE, OVID and EMBASE (to January 2010). We searched for papers that evaluated the diagnostic accuracy of serum PCT to detect SBI in children that, being previously well, were seen in the ER for FWS. We rated the methodological quality of each paper using objective validity criteria (QUADAS, CASPE) and included only those with the maximum quality in the analysis. The statistical meta-analysis was performed using the software, Meta-DiSc 1.1.1 for Windows.

*Results:* The search identified 115 papers. Only 6 studies (prospective observational and analytic cohorts) fitted the inclusion criteria, with a sample size of 1139 patients. The prevalence of SBI was between 12.8% and 29% with a weighted mean of 18%. The overall sensitivity was 0.771 (95% CI=0.707–0.826), the overall specificity was 0.804 (95% CI=0.777–0.830), the overall positive likelihood ratio was 3.610 (95% CI=2.481–5.253) and the overall negative likelihood ratio was 0.218 (95% CI=0.106–0.446). The diagnostic OR was 18.922 (95% CI=10.076–35.534), the Area under the SROC curve was 0.8801 (95% CI=0.821–0.939), and the optimal diagnostic cut-off value was  $Q^* = 0.8106$  (95% CI=0.7512–0.8699).

*Conclusions:* On the basis of our analysis, in children with FWS seen in the ER, the serum PCT test accurately identifies those that have a SBI. We cannot extrapolate these results to other types of patients.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

---

**Introducción**

La fiebre es uno de los motivos de consulta más frecuentes en las unidades de urgencias pediátricas (UP). La mayor parte de estas consultas provienen de niños menores de 3 años de edad y, en muchos de los casos, se trata de cuadros febriles de pocas horas de evolución. Estas 2 circunstancias explican en gran parte la dificultad que existe para establecer un foco aparente de infección en este grupo de población. La mayoría de estos niños padecen cuadros benignos y autolimitados, pero un pequeño porcentaje (entre un 2–29% según edades y series<sup>1</sup>) desarrollará una infección bacteriana grave (IBG) y potencialmente mortal, incluyendo sepsis, meningitis, neumonía, infección urinaria, etc. Detectar y tratar precozmente a estos pacientes constituye uno de los principales retos a los que se enfrentan en la actualidad los pediatras que trabajan en urgencias.

Se han propuesto diversas guías de práctica clínica para orientar el manejo de los niños con fiebre sin foco (FSF). Todas ellas se apoyan, además de en la evaluación clínica del paciente, en la realización de exámenes complementarios que permitan identificar aquellos niños con un mayor riesgo de desarrollar una IBG. Entre las determinaciones analíticas clásicamente utilizadas está el recuento leucocitario superior a 15.000/mm<sup>3</sup>, la cifra de neutrófilos totales por encima

de 10.000/mm<sup>3</sup> y un número de bandas totales superior a 1.500/mm<sup>3</sup>. Pero la exactitud de estos parámetros para la identificación de IBG es baja según los datos aportados por diferentes estudios<sup>2</sup>. Más modernamente, y sobre todo para los casos con más de 12 h de evolución de la fiebre, se ha adquirido también experiencia con el uso de la proteína C reactiva (PCR), un biomarcador que se eleva significativamente (>40 mg/dl) en los pacientes con IBG.

Desde hace relativamente poco tiempo, se ha iniciado el estudio de nuevos marcadores infecciosos, entre los que se incluyen la procalcitonina (PCT), las interleuquinas 6 y 8 (IL-6 y IL-8) y el antagonista del receptor de la interleuquina 1 (IL-1Ra). La PCT es un péptido de 14- kDa formado por 116 aminoácidos y sintetizado en la glándula tiroidea como precursor de la hormona calcitonina. Sus niveles son indetectables en los individuos sanos y pueden elevarse de forma ligera en infecciones virales graves y procesos inflamatorios no infecciosos. Su aumento en la sangre de pacientes con procesos bacterianos fue descrita por primera vez por Assicot et al<sup>3</sup> en 1993. Desde entonces, diversos estudios han demostrado su utilidad en la detección de IBG en pacientes adultos<sup>4–6</sup> y, en los últimos años, se ha sugerido incorporar su determinación en el protocolo diagnóstico para el manejo del síndrome febril sin foco en la edad pediátrica.

Con el objetivo de determinar la exactitud diagnóstica del test de PCT para la detección de IBG en pacientes pediátricos ambulatorios que consultan en urgencias por FSF, hemos llevado a cabo una revisión sistemática con metanálisis de la literatura. Para ello hemos utilizado la metodología que la colaboración Cochrane acaba de publicar por primera vez como más adecuada<sup>7</sup>.

## Material y métodos

### Identificación y selección de los estudios

En noviembre de 2009 (y luego en enero de 2010) se realizó una búsqueda bibliográfica de los artículos publicados en castellano, francés e inglés, en los repertorios MEDLINE, OVID database y EMBASE.com. En MEDLINE (desde enero 1970), se hizo a través del servicio *Clinical Queries* de PUBMED en noviembre de 2009. Se emplearon 2 estrategias de búsqueda (una sensible y otra específica) con los términos *procalcitonin* AND *bacterial infection*, empleando la categoría de diagnóstico y limitando la búsqueda para pacientes pediátricos (*All child:0-18*). En OVID se utilizó la estrategia *Procalcitonin.mp & Pediatrics.mp* utilizando la base de datos *Journals@Ovid Full Text*, y en EMBASE.com (desde 1974) utilizando el tesoro específico *EMTREE keywords* aunque mediante los mismos términos MeSH. Se recuperaron aquellos artículos que valoraban el rendimiento diagnóstico de la determinación de la PCT sérica para diagnosticar IBG en niños previamente sanos, que consultaron en urgencias por con fiebre sin foco. Se excluyeron los trabajos realizados en pacientes con inmunodeficiencias, los referidos exclusivamente a neonatos (menores de 1 mes de edad) y aquellos en los que se determinaba la PCT para diagnosticar una

infección bacteriana determinada. Se excluyeron también las cartas al editor y las revisiones bibliográficas no sistemáticas (tabla 1).

Como IBG se consideraron los casos de bacteriemia, meningitis, neumonía, infecciones de tracto urinario u osteoarticulares diagnosticadas por criterios microbiológicos (aislamiento de germen en hemocultivo o líquido normalmente estéril) y/o radiológicos (radiografía de tórax compatible, DMSA patológico, RNM que evidencia absceso profundo).

Se buscaron además referencias no identificadas con anterioridad en las citas bibliográficas de los estudios recuperados, incluyendo literatura gris, sin limitación de idioma o país de procedencia.

No se ha podido estudiar la presencia de sesgo de publicación, toda vez que (a diferencia de lo que ocurre con los metanálisis de estudios sobre tratamiento) los gráficos tipo *funnel-plot* han demostrado ser inadecuados para ello en los metanálisis sobre test diagnósticos<sup>7</sup>, y el resto de métodos descritos tienen un poder muy bajo para detectarlo<sup>8</sup>.

### Criterios de inclusión, exclusión y valoración crítica de los estudios

Tras la búsqueda inicial, los estudios recuperados fueron valorados críticamente para su inclusión en el metanálisis por 2 revisoras de forma independiente, utilizando criterios de validez predefinidos mediante formularios tipo checklist: los criterios *QUADAS*<sup>9</sup> y la plantilla de valoración desarrollada por la organización CASP en España<sup>10</sup>. En la valoración se intentaron evitar las principales fuentes de sesgo que la literatura ha explicitado para los diseños de las investigaciones sobre exactitud diagnóstica<sup>11,12</sup>: en especial se evitaron los estudios con diseño de casos y controles, aquellos en los que no se describían adecuadamente el test de PCT o el patrón oro (*gold standard*) de comparación, o aquellos en los que el espectro de los pacientes no fuera población pediátrica extrahospitalaria y mayor de 1 mes que consultase en servicios de urgencias por FSF. Se excluyeron estudios identificados como publicaciones duplicadas.

Los criterios de inclusión para la selección de los estudios fueron: a) que incluyesen a población pediátrica extrahospitalaria con fiebre valorados en servicios de urgencias; b) que valorasen el riesgo de IBG en aquellos niños sin foco para la fiebre tras una primera anamnesis y exploración física; c) que existiese un *gold standard* claramente definido para clasificar a los niños en sanos (no IBG) y enfermos (IBG); d) que incluyeran información técnica sobre la realización del test de procalcitonina; e) que incluyeran información sobre la comparabilidad entre sanos y enfermos; f) ausencia de sesgos de clasificación o violaciones graves del enmascaramiento; g) que realizaran un control adecuado de las variables de confusión; h) que existiera información suficiente para poder reproducir el análisis. El incumplimiento de cualquiera de los 3 primeros criterios (a, b y c) implicó la exclusión del estudio. El resto de criterios se consideraron parámetros para valorar la calidad de los estudios.

**Tabla 1** Razones para la exclusión de los estudios

<i>Recuperados tras búsqueda bibliográfica</i>	128
Revisiones	2
Caso clínico	1
Carta al editor	1
Neonatos	28
Sangre de cordón	4
Postmortem	1
Inmunodeprimidos (oncológicos, neutropénicos, quemados)	7
Pacientes hospitalizados	6
Adultos	23
Infecciones concretas (neumonías, meningitis, ITUs, faringoamigdalitis, apendicitis, endocarditis)	41
Postvacunal	1
No valora PCT	3
<i>Total excluidos</i>	118
<i>Tras revisión del artículo</i>	10
Poblaciones repetidas	2
Diseño Casos y Controles	2
<i>Total excluidos</i>	4
<i>Total incluidos</i>	6

Tras la valoración inicial, ambos revisores compararon sus resultados y los desacuerdos se resolvieron mediante consulta con un tercer revisor.

### Análisis estadístico de los datos

Una vez seleccionados los artículos, 3 revisoras extrajeron los datos que iban a ser metanalizados. Los otros 2 revisores confirmaron los datos de manera independiente y realizaron los cálculos necesarios mediante el programa Meta-DiSc versión 1.1.1, desarrollado por la unidad de bioestadística clínica del Hospital Ramón y Cajal de Madrid<sup>13</sup>.

De cada estudio se calculó la Sensibilidad (S), Especificidad (E), Razones de Verosimilitud<sup>d14</sup> para resultado positivo (RVpos) y negativo (RVneg), y el *Odds Ratio* diagnóstico<sup>15</sup> (ORD) que se define como el cociente entre ambas (ORD=RVpos/RVneg). De todos ellos se estudió la heterogeneidad mediante una test de Ji-cuadrado Q de Cochran, asumiendo significación estadística con un nivel  $p \leq 0,1$ , y se estimó un estadístico global resumen utilizando siempre un modelo de efectos aleatorios aunque los datos se hubieran declarado homogéneos, usando el método de DerSimonian Laird<sup>16</sup>. Los resultados se han expresado con los intervalos de confianza y usando gráficos «de bosque».

Con respecto a los metanálisis sobre tratamiento, en los de validez de las pruebas diagnósticas puede aparecer una fuente extra de variabilidad entre estudios: los estudios incluidos pueden haber usado, explícitamente o no, diferentes umbrales para definir los resultados positivo y negativo de la prueba. Por ello la estrategia de metanálisis consistió inicialmente en explorar la presencia del efecto umbral, de 2 maneras. Primero se estudió la correlación entre las proporciones de verdaderos positivos y negativos mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Spearman: logit (TPR) vs logit (TNR). Y luego se estudió si los ORD son constantes con el modelo de Moses-Shapiro-Littenberg<sup>17</sup>: una regresión lineal ajustada mediante mínimos cuadrados ordinarios del logORD frente a la proporción de positivos. Con este modelo, contrastar la hipótesis de que el ORD es constante es equivalente a contrastar que el parámetro  $b=0$ .

La S y la E de un test son 2 variables que presentan una clara correlación negativa, representada por la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*). Cuando el umbral que define un test como positivo se disminuye mucho, la S aumenta y le E disminuye, y viceversa. Para tener en cuenta esta correlación negativa, los resultados del metanálisis se han expresado mediante un gráfico denominado curva ROC resumen (SROC, *summary ROC*). Si el ORD podía aceptarse como constante, se utilizaron curvas SROC simétricas, y en caso contrario curvas SROC asimétricas. De ambas, se calculó el Área Bajo la Curva (AUC, *Area Under the Curve*) y el valor de PCT óptimo para servir de umbral diagnóstico, denominado Punto Q\*.

Para todos los contrastes se utilizó un nivel de significación  $p \leq 0,05$ , y todos los intervalos se calcularon para un nivel de 95% de confianza.

<sup>d</sup>Aunque se encuentra muy extendido el término «Cocientes de probabilidad», preferimos utilizar el de «Razones de Verosimilitud» porque matemáticamente es más exacto.

## Resultados

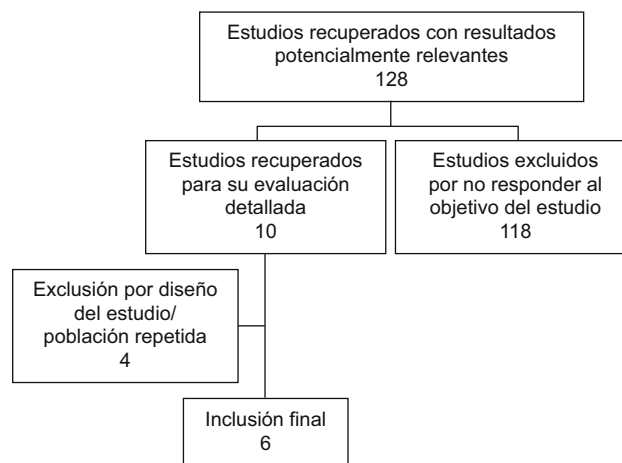
Mediante el sistema de búsqueda se identificaron 128 artículos como potencialmente relevantes. Ciento dieciocho fueron desechados por referirse a neonatos exclusivamente, niños inmunodeprimidos, incluir adultos o no valorar la utilidad sobre la IBG. La *tabla 1* y la *figura 1* muestran los detalles de las exclusiones. Mediante referencias bibliográficas cruzadas, se identificaron otros 2 artículos, que posteriormente también se descartaron. De los 10 artículos recuperados en texto completo, se eliminaron 4. Dos de ellos analizaban los datos en un grupo de pacientes ya estudiado con anterioridad en otro estudio<sup>18,19</sup>. Otros 2 artículos se descartaron por tratarse de un diseño caso-control<sup>20,21</sup>.

Finalmente, se incluyeron en el metanálisis solo 6 artículos, en los cuales se recoge un total de 1.139 pacientes (*tabla 2*). Todos son estudios observacionales analíticos de cohortes prospectivas, y recogían pacientes hasta los 36 meses, excepto uno que incluyó pacientes solo hasta los 3 meses de vida.

La prevalencia de IBG, osciló entre un 12,8–29% con una media ponderada de 18%. Los criterios utilizados en cada uno de los artículos para definir la IBG («patrón oro») se exponen en la *tabla 3*, en la que se detallan también los puntos de corte para fijar el umbral de diagnóstico para cada una de las determinaciones.

En 2 estudios<sup>29,30</sup>, se estudiaba el rendimiento diagnóstico utilizando varios puntos de corte. Se estudio el efecto umbral de todas las posibles combinaciones de resultados, y se eligieron solo 2 para hacer el análisis definitivo: aquellas en las que no existía efecto umbral en ninguno de los test. Como los resultados en las 2 opciones son coincidentes, se presentan solo los resultados de la opción que mostró menor efecto umbral (última columna de la *tabla 3*): Coeficiente de correlación de Spearman=0,600,  $p=0,208$  y b del modelo de Moses-Shapiro-Littenberg=0,272,  $p=0,2831$ .

La sensibilidad global fue del 0,771 (IC 95%=0,707–0,826), la especificidad global fue del 0,804 (IC95%=0,777–0,830), la RVpos global fue 3,610 (IC95%=2,481–5,253) y la RVneg global fue 0,218 (IC95%=0,106–0,446). La ORD fue



**Figura 1** Diagrama de flujo de búsqueda, inclusión y exclusión de estudios.

Tabla 2 Resumen de artículos incluidos				
Estudio	Año	Edad de los pacientes (meses)	Patrón oro de IBG	Test de PCT
Maniaci <sup>26</sup>	2008	0-3	Hemocultivo positivo	PCT sensitive Kryptor kit Brahms CUANTITATIVA
			ITU con diagnóstico bacteriológico o bioquímico Meningitis bacteriana Neumonía con cultivo positivo en líquido pleural o RX compatible con cultivo positivo de vías respiratorias Diarrea bacteriana con coprocultivo positivo	
Galetto-Lacour <sup>27</sup>	2003	0,2-36	Bacteriemia con hemocultivo positivo	Rapid semicuantitativo immunochromatographic test (Brahms PCT-Q)
			Pielonefritis con urocultivo positivo y DMSA patológica Neumonía con diagnóstico radiológico Meningitis bacteriana con cultivo positivo de LCR Absceso profundo diagnosticado por RMN	
Galetto-Lacour <sup>28</sup>	2001	0,2-36	Bacteriemia con hemocultivo positivo	Immunoluminometric assay (Lumitest PCT, Brahms Diagnostica)
			Pielonefritis con urocultivo positivo y DMSA patológica Neumonía con diagnóstico radiológico Meningitis bacteriana con cultivo positivo LCR Osteoartritis	
Andreola <sup>29</sup>	2007	0,2-36	Bacteriemia	Immunoluminometric assay (LIAISON BRAHMS PCT)
			Pielonefritis con diagnóstico microbiológico y DMSA Neumonía lobar con confirmación radiológica Meningitis bacteriana Infección articular con aislamiento en sangre o líquido	
Thaybi <sup>30</sup>	2005	1-36	Sepsis según criterios de Levy Aislamiento de germen patógeno en líquido o tejido estéril	Immunoluminometric assay (Lumitest PCT, Brahms Diagnostica) Rapid semicuantitativo immunochromatographic test (Brahms PCT-Q)
Gras-Le Guen <sup>31</sup>	2007	3-36	Hemocultivo positivo	Rapid semicuantitativo immunochromatographic test (Brahms PCT-Q)

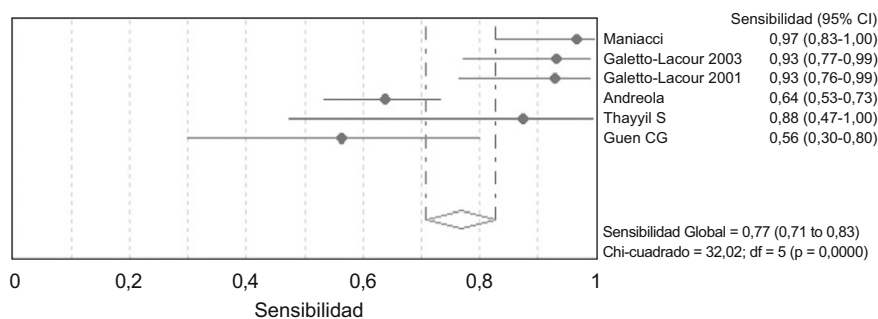
**Tabla 3** Datos primarios de los estudios incluidos en el metanálisis. En algunos de ellos se estudian los índices de exactitud diagnóstica con varios puntos de corte. La última columna marca con «Sí» los datos incluidos para el metanálisis

	N	Umbral (mg/dL)	Verdaderos positivos	Falsos positivos	Verdaderos negativos	Falsos negativos	
Maniaci <sup>26</sup>	186	0,13	29	47	1	109	Sí
Galetto-Lacour2003 <sup>27</sup>	99	0,5	27	18	2	52	Sí
Galetto-Lacour2001 <sup>28</sup>	124	0,9	26	21	2	75	Sí
Andreola <sup>29</sup>	408	0,5	67	74	27	240	
		0,8	65	46	29	268	
		1	60	32	34	282	Sí
		2	45	11	49	303	
Thaybi <sup>30</sup>	86	0,5	7	32	1	32	Sí
		2	4	9	4	55	
Gras-Le Guen <sup>31</sup>	236	2	9	26	7	173	Sí

18,922 (IC95%= 10,076–35,534) y la curva SROC presentó un AUC=0,8801 (IC95%=0,8213–0,9386), y el punto de umbral diagnóstico óptimo fue  $Q^*=0,8106$  (IC95%=0,751212–0,869988) (figs. 2–7).

### Discusión

La prevalencia de infección bacteriana en pacientes pediátricos con síndrome febril sin foco se estima en torno



#### Resultados de Sensibilidad (Efectos aleatorios)

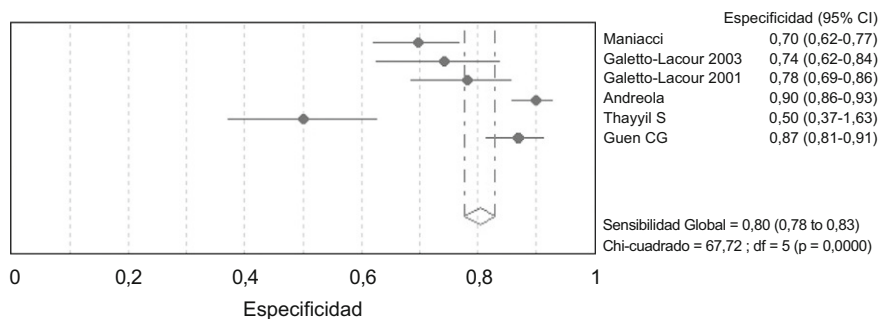
Estudio	Sensibilidad	[95% lterval. Conf.	VP/(VP+FN)	VN/(VN+FP)
Maniacci	0,967	0,828 - 0,999	29/30	109/156
Galetto-Lacour 2003	0,931	0,772 - 0,992	27/29	52/70
Galetto-Lacour 2001	0,929	0,765 - 0,991	26/28	75/96
Andreola	0,638	0,533 - 0,735	60/94	282/314
Thayyil S	0,875	0,473 - 0,997	7/8	32/64
Guen CG	0,563	0,299 - 0,802	9/16	173/199
<b>Sensibilidad Global</b>	<b>0,771</b>	<b>0,707 - 0,826</b>		

Heterogeneidad chi-cuadrado = 32,02 (d.f.= 5) p = 0,000

N.º estudios = 6.

Añadir 1/2 sólo a los estudios con ceros

Figura 2 Sensibilidad global.



#### Resultados de Sensibilidad (Efectos aleatorios)

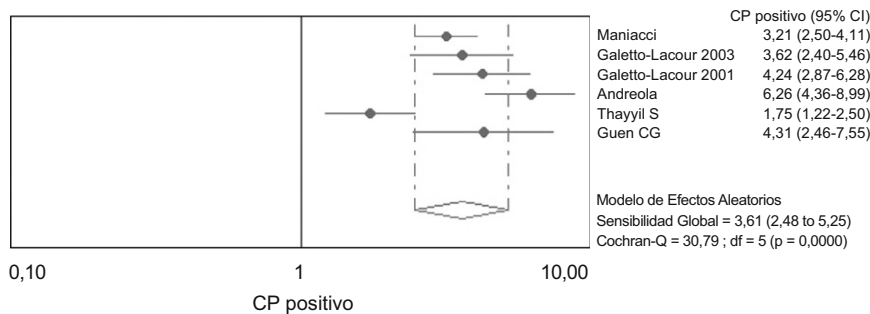
Estudio	Sensibilidad	[95% lterval. Conf.	VP/(VP+FN)	VN/(VN+FP)
Maniacci	0,699	0,620 - 0,769	29/30	109/156
Galetto-Lacour 2003	0,743	0,624 - 0,840	27/29	52/70
Galetto-Lacour 2001	0,781	0,685 - 0,859	26/28	75/96
Andreola	0,898	0,859 - 0,929	60/94	282/314
Thayyil S	0,500	0,372 - 0,628	7/8	32/64
Guen CG	0,869	0,814 - 0,913	9/16	173/199
<b>Sensibilidad Global</b>	<b>0,804</b>	<b>0,777 - 0,830</b>		

Heterogeneidad chi-cuadrado = 67,72 (d.f.= 5) p = 0,000

N.º estudios = 6.

Añadir 1/2 sólo a los estudios con ceros

Figura 3 Especificidad global.

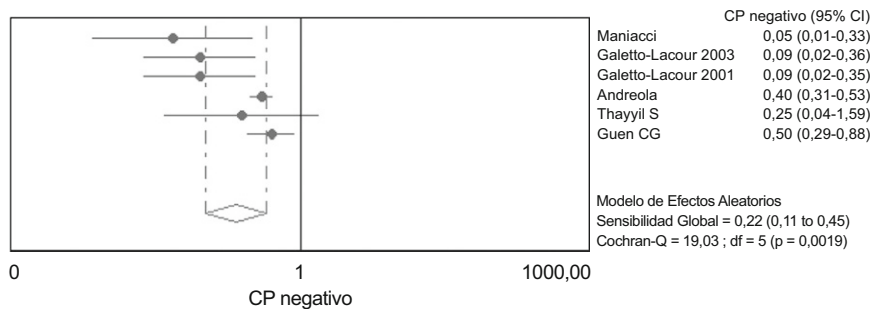


Resultados de RV Positivo (Efectos Aleatorios)

Estudio	RV+	[95% Interval. Conf.]	% Peso
Maniacci	3,209	2,504 - 4,112	18,70
Galetto-Lacour 2003	3,621	2,402 - 5,457	16,37
Galetto-Lacour 2001	4,245	2,869 - 6,281	16,66
Andreola	6,263	4,361 - 8,994	17,12
Thayyil S	1,750	1,223 - 2,505	17,17
Guen CG	4,305	2,456 - 7,548	13,98
(REM) Global RV+	3,610	2,481 - 5,253	

Heterogeneidad chi-cuadrado = 30,80 (d.f. = 5) p = 0,000  
 N.º estudios = 6.  
 Añadir 1/2 sólo a los estudios con ceros

Figura 4 Razón de verosimilitud resultado positivo.



Resultados de RV Negativo (Efectos Aleatorios)

Estudio	RV-	[95% Interval. Conf.]	% Peso
Maniacci	0,048	0,007 - 0,329	9,32
Galetto-Lacour 2003	0,093	0,024 - 0,356	14,30
Galetto-Lacour 2001	0,091	0,024 - 0,349	14,35
Andreola	0,403	0,307 - 0,528	27,66
Thayyil S	0,250	0,039 - 1,589	9,86
Guen CG	0,503	0,288 - 0,879	24,51
(REM) Global RV-	0,218	0,106 - 0,446	

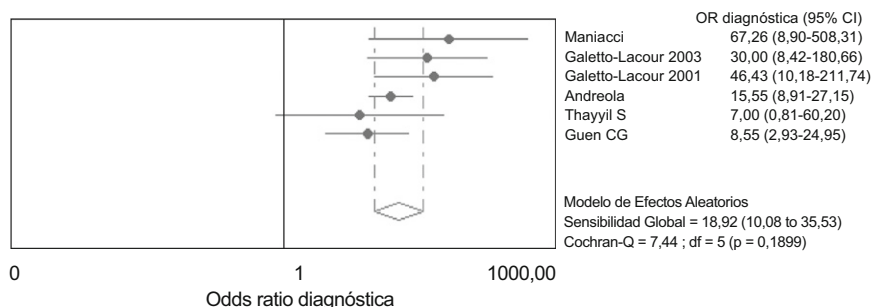
Heterogeneidad chi-cuadrado = 19,03 (d.f. = 5) p = 0,002  
 N.º estudios = 6.  
 Añadir 1/2 sólo a los estudios con ceros

Figura 5 Razón de verosimilitud resultado negativo.

al 20%. Existe evidencia de que un diagnóstico precoz y la administración de antibiototerapia disminuyen drásticamente la morbimortalidad de este grupo de pacientes<sup>22</sup>. Se han publicado numerosos estudios que valoran diferentes pruebas diagnósticas y la combinación de ellas para realizar un diagnóstico precoz<sup>23,24</sup>. Este metanálisis evalúa las características del test de PCT en el diagnóstico de IBG en pacientes ambulatorios menores de 3 años. Se han recogido

los datos de 6 estudios, que acumulan un total de 1.139 pacientes. Se ha obtenido una AUC de la curva SROC de 0,88 (IC95%=0,8213-0,9386): se demuestra así la utilidad de la PCT para este tipo de pacientes. Para un funcionamiento óptimo del test, se debería usar un punto de corte de 0,8106 (IC95%=0,751212-0,869988).

Se han obtenido una RVpos global de 3,610 (IC95%= 2,481-5,253), y RVneg global de 0,218 (IC95%=0,106-0,446).



Resultados de Odds Ratio Diagnóstica (Efectos Aleatorios)

Estudio	DOR	[95% Interval. Conf.]	% Peso
Maniacci	67,255	8,899 - 508,31	8,21
Galetto-Lacour 2003	39,000	8,419 - 180,66	12,82
Galetto-Lacour 2001	46,429	10,180 - 211,74	13,02
Andreola	15,551	8,906 - 27,154	37,57
Thayyil S	7,000	0,814 - 60,204	7,39
Guen CG	8,555	2,934 - 24,949	20,99
(REM) Global DOR	18,922	10,076 - 35,534	

Heterogeneidad chi-cuadrado = 7,44 (d.f.= 5) p = 0,190

N.º estudios = 6.

Añadir 1/2 sólo a los estudios con ceros

Figura 6 Odds Ratio Diagnóstico (ORD).

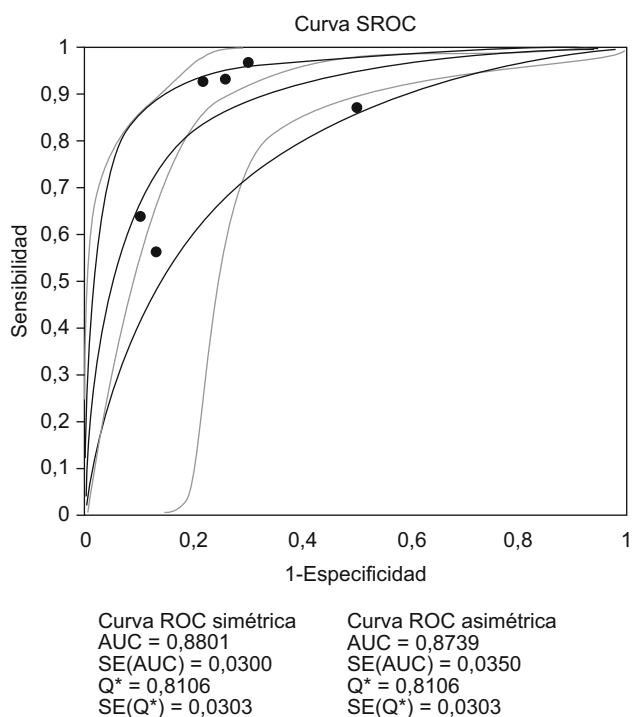


Figura 7 Curva ROC resumen (SROC).

En la tabla 4 se resume la relevancia de estos resultados para la práctica diaria. En un entorno como el de nuestras puertas de urgencias, en el que la prevalencia clínica de IBG oscila habitualmente entre el 1–30%, utilizando la regla de Bayes es fácil calcular que el valor predictivo medio de un resultado positivo oscila entre el 3,52–60,74%, y el de un resultado

negativo entre el 0,22–8,54%. Parece pues, que la principal virtud del test de PCT en este entorno clínico es descartar la presencia de IBG.

No hemos encontrado otros metanálisis que valoren la utilidad diagnóstica de la procalcitonina en la población pediátrica de forma exclusiva. Nuestro análisis responde a la necesidad de estudiar de forma particular la utilidad de la PCT en el subgrupo de pacientes pediátricos ambulatorios y, en concreto, en aquellos que presentan un signo propio de infección (la fiebre) sin foco aparente. En ellos, consideramos especialmente relevante reconocer todo proceso bacteriano potencialmente invasivo y no únicamente los casos de bacteriemia. Por este motivo, se han aceptado estudios cuyo *gold standard* no se limita exclusivamente al aislamiento bacteriano en líquido estéril, sino que se llega al diagnóstico de IBG mediante criterios clínicos y radiológicos altamente sugestivos. En 2 de los estudios<sup>30,31</sup>, se ha establecido el diagnóstico de IBG únicamente en los casos de cultivo de líquido estéril del germen. Esta es posiblemente la razón por la que los resultados de estos estudios inducen heterogeneidad a los resultados (figs. 3 y 4), aunque la heterogeneidad puede descartarse cuando se analiza el ORD (fig. 6). Las 2 curvas SROC, asumiendo o no ORD constante, dan resultados prácticamente coincidentes, lo que dota de robustez a nuestras conclusiones.

Jones et al<sup>25</sup>, en un reciente metanálisis, exponen los resultados de artículos publicados hasta el 2005 en referencia a la utilidad de la PCT para la identificación de bacteriemia. A diferencia de nuestra revisión, este artículo incluye población adulta y pediátrica en el ámbito ambulatorio y hospitalario con diagnóstico específico de bacteriemia. Sin embargo, nuestros resultados son muy similares en punto de corte y AUC, aunque nuestras estimaciones de los valores de sensibilidad, especificidad y ORD son superiores.



Tabla 4 Relevancia clínica práctica de los resultados

Resultado PCT	Prevalencia, %	Razón de Verosimilitud (media)	Valor Predictivo, %
Positivo	1	3,61	3,52
	10		28,63
	20		47,44
	30		60,74
Negativo	1	0,218	0,22
	10		2,36
	20		5,17
	30		8,54

Varias son las limitaciones de nuestro estudio. En primer lugar no se han hallado artículos referidos a toda la población pediátrica, por lo cual el límite de edad en este metanálisis ha sido los 3 años. Hasta esa edad existen protocolos específicos para el diagnóstico de fiebre sin foco, dado que son pacientes que manifiestan peor su sintomatología. En uno de los estudios<sup>26</sup> se incluyeron pacientes en periodo neonatal pero la comparación de los resultados de S y E aportados para este subgrupo de población no mostró diferencias estadísticamente significativas con respecto a aquellos estudios que incluyeron a niños a partir de los 28 días de vida, por lo que se asume que la población de todos los estudios es homogénea.

Además, no todos los estudios incluidos utilizaron el mismo set comercial para determinar los valores de PCT, pero en todos se empleó la técnica del ensayo inmunométrico por lo que los valores aportados por los diferentes estudios resultan comparables. Por último, y por razones metodológicas, aún no es posible estudiar adecuadamente la presencia de sesgo de publicación en los metanálisis de pruebas diagnósticas.

En definitiva, los resultados de este trabajo sugieren que, de entre los niños con fiebre sin foco no hospitalizados, la prueba de PCT identifica con exactitud a los que presentan IBG. Sería necesaria, no obstante, la realización de más estudios que afianzaran estos resultados, que combinasen la eficacia de su determinación junto con otros marcadores de infección, y que estudiaran la exactitud diagnóstica en un espectro diferente de pacientes pediátricos, como por ejemplo los ingresados en la UCI.

## Contribución de los autores

PMR, IRA valoraron los artículos para su inclusión y SVM determinó el consenso en las discrepancias. PMR, IRA, SVM y JLL-PL extrajeron los datos de los estudios incluidos y VMA, confirmó de manera independiente los datos y realizó los cálculos necesarios. El manuscrito final fue consensado por todos los investigadores.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervais A. Bedside Procalcitonin and C-Reactive Protein Test in Children with fever without localizing signs of infection seen in a Referral Center. *Pediatrics*. 2003;112:1054-9.
- Cuello García CA, Tamez Gómez L, Valdez Ceballos J. Leucocitos en sangre, eritrosedimentación y proteína C reactiva en pacientes de 0 a 90 días de edad con fiebre sin focalización. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:103-9.
- Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993;341:515-8.
- Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, Gil H, Khayat N, Estavoyer JM, et al. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis*. 2002;35:156-61.
- Aalto H, Takala A, Kautiainen H, Repo H. Laboratory markers of systemic inflammation as predictors of bloodstream infection in acutely ill patients admitted to hospital in medical emergency. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:699-704.
- Persson L, Engervall P, Magnuson A, Vikerfors T, Söderquist B, Hansson LA, et al. Use of inflammatory markers for early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia. *Scand J Infect Dis*. 2004;36:365-71.
- Leeflang MMG, Deeks JJ, Gatsonis C, Bossuyt PMM, on behalf of the Cochrane Diagnostic Test Accuracy Working Group. Systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Ann Intern Med*. 2008;149:889-97.
- Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L. The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. *J Clin Epidemiol*. 2005;58:882-93.
- Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2003; 3: 25. Accesible en internet en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/3/25>.
- Accesible en internet en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/index.htm>.
- Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bossel GJ, Prins MH, van der Meulen JH, et al. Empirical Evidence of Design-Related Bias in Studies of Diagnostic Tests. *JAMA*. 1999;282:1061-6.
- Rutjes AWS, Reitsma JB, Di Nisio M, Smidt N, van Rijn JC, Bossuyt PMM. Evidence of bias and variation in diagnostic accuracy studies. *CMAJ*. 2006, doi: 10.1503/cmaj.050090.
- Zamora J, Muriel A, Abraira V. Meta-DiSc for Windows: A Software package for the Meta-analysis of Diagnostic Tests. Barcelona: XI Cochrane Colloquium; 2003. Accesible en Internet en: <http://www.hrc.es/investigacion/metadisc.html>.

14. Ibañez V, Modesto V, Tosca R. Sobre las likelihood ratio. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:396.
15. Glas AS, Lijmer JG, Prins MH, Bossel GJ, Bossuyt PM. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance. *J Clin Epidemiol*. 2003;56:1129–35.
16. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7:177–88.
17. Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations. *Stat Med*. 1993;12:1293–316.
18. Gatetto Lacour A, Zamora SA, Gervaix A. A score identifying serious bacterial infections in children with fever without source. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:654–6.
19. Fernández Lopez A, Luaces Cubells C, García García JJ, Fernández Pou J, for the Spanish Society of Pediatrics Emergencies. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:895–903.
20. Fernández López A, Luaces Cubells C, Valls Tolosa C, Ortega Rodríguez J, García García JJ, Mira Vallet A, et al. Procalcitonina en el diagnóstico precoz de infección bacteriana invasiva en lactantes febriles. *An Esp Pediatr*. 2001;55:321–8.
21. Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guérin S, et al. Comparison of procalcitonin with C-Reactive Protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs viral infection. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18: 875–81.
22. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:1589–96.
23. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36:296–327.
24. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:206–17.
25. Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD, Ballew JJ, Kline JA. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2007;50:34–41.
26. Maniaci V, Dauber A, Weiss S, Nylen E, Becker KL, Bachur R. Procalcitonin in Young Febrile Infants for the Detection of Serious Bacterial infections. *Pediatrics*. 2008;122:701–10.
27. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervaix S. Bedside Procalcitonin and C-Reactive Protein Test in Children with fever without localizing signs of infection seen in a Referral Center. *Pediatrics*. 2003;112:1054–9.
28. Galetto-Lacour A, Gervaix A, Zamora SA, Vadas L, Lombard PR, Dayer JM, et al. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr*. 2001;160:95–100.
29. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L. Procalcitonin and C-Reactive Protein as a Diagnostic Markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:672–7.
30. Thayyil S, Shenoy M, Hamaluba M, Gupta A, Frater J, Verber IG. Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children? *Acta Paediatr*. 2005;94:155–8.
31. Guen CG, Delmas C, Launay E, Caillon J, Loubersac V, Picherot G, et al. Contribution of procalcitonin to occult bacteraemia detection in children. *Scand J Infect Dis*. 2007;39:157–9.