

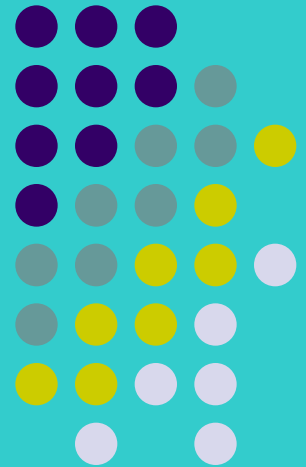
Reactantes de fase aguda: avances y utilidad diagnóstica.

*Que evaluar en el niño menor de 3 años
con fiebre sin foco*

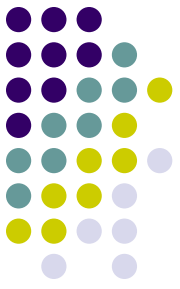
Bioquímica Eugenia Osinde

Bioquímica Carolina Bignone

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez

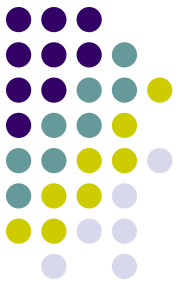


Introducción



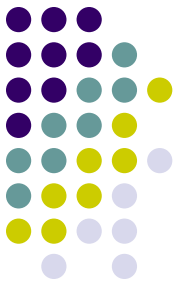
- La fiebre es una de las causas más comunes en la consulta pediátrica
- En muchos pacientes el examen físico no puede identificar el foco de la infección, principalmente en los niños más pequeños (<3 años)
- Aún cuando la mayoría presenta infecciones menores, es importante identificar a aquellos con riesgo de sufrir IBS


Introducción



El riesgo de IBS varía con la edad, en infantes que se presentan **con fiebre**:

- 8-14% < 1 mes de edad
- 5-9% 1-3 meses de edad
- 3-5% > 3 meses de edad



- Objetivo  Evaluar el uso de biomarcadores y escalas a fin de poder identificar aquellos pacientes con **bajo riesgo** de IBS para poder manejarlos como pacientes externos , evitando la hospitalización y el uso innecesario de ATB

Escala de Rochester



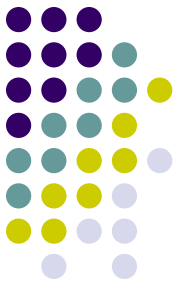
- Buen estado general en un niño previamente sano
- Ausencia de foco infeccioso
- Valores de laboratorio:
 - Recuento de leucocitos 5000-15000/uL
 - Neutrófilos en banda ≤ 1500 /uL
 - Sedimento de orina ≤ 10 leucocitos/campo
 - Heces ≤ 5 leucocitos/campo (diarrea)

Escala de Rochester



- El valor predictivo negativo (VPN) de esta escala es 98.9% para IBS y 99.5% para bacteriemia oculta
- Estudios posteriores han evaluado la utilidad de otros marcadores bioquímicos o escalas que permitan descartar con mayor confiabilidad IBS

Biomarcadores



Determinación biológica utilizada para evaluar:

- Procesos fisiológicos
- Procesos patológicos
- Respuesta a intervenciones terapéuticas
- Utilidad clínica
- Exactitud diagnóstica



- Sensibilidad
- Especificidad
- VPP
- VPN
- Curvas ROC
- Accesibilidad
- Costos



Biomarcadores

- Un biomarcador “ideal” debe tener:
 - Sensibilidad (S): 100%
 - Valor predictivo positivo (VPP): $\geq 85\%$
 - Elevación precoz
 - Diferenciar entre infección viral y bacteriana
 - Disponible: costos, complejidad, volumen

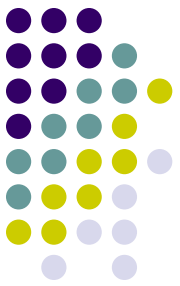
El Biomarcador ideal no existe

Biomarcadores

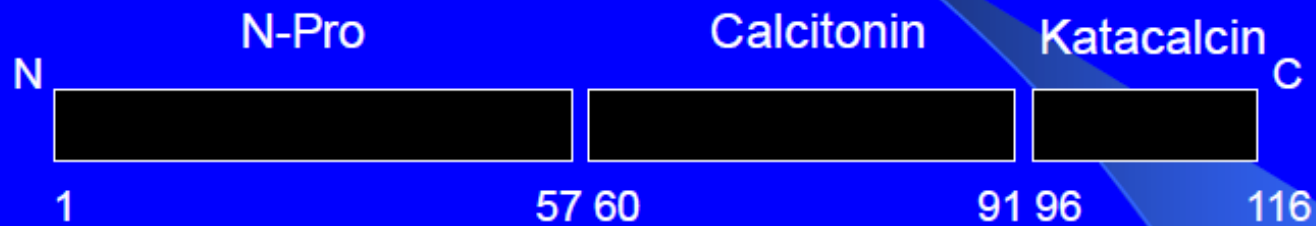


- ERS
- Recuento de leucocitos
- PCR
- PCT
- Presepsina (sCD14 subtype)
- sTREM-1
- suPAR
- Pro-ADM
- CD-64 Neutrófilos
- IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IL-2R

Procalcitonina

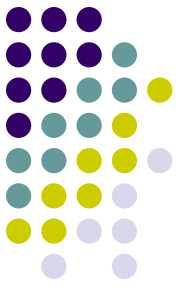


PCT (Procalcitonina)



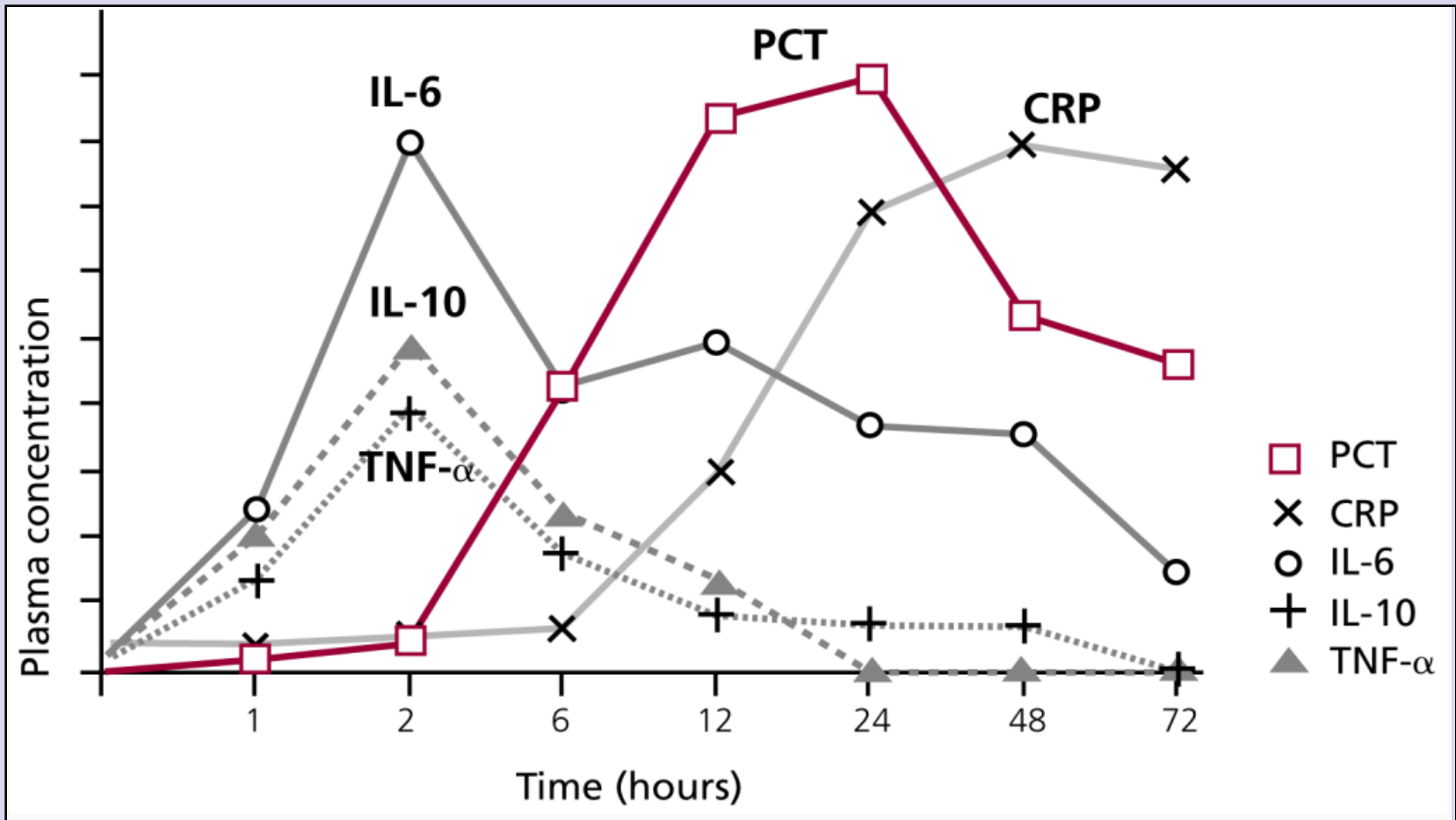
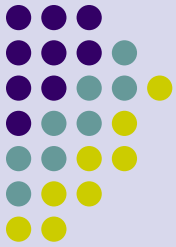
- Propéptido de la hormona activa Calcitonin (116 AA; 12,3 KD)
- Inducida específicamente por infecciones bacterianas
- Bajos niveles en infecciones virales o trastornos autoinmunes

Procalcitonina



- Rápido incremento (3-4 hs post infección)
- Pico 12 hs
- Vida media 24 hs (independientemente de la función renal)
- Fácil de medir en suero y plasma
- Estable in vivo e in vitro
- Existen métodos POC
- El valor de corte más utilizado: 0.5ng/mL
(después del tercer ddv)

BIOMARCADORES DE INFECCION

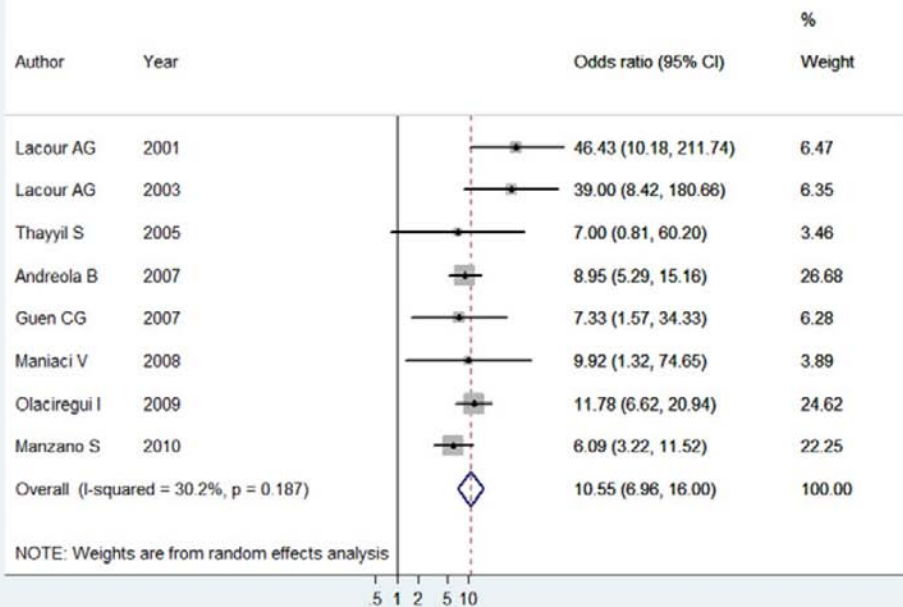
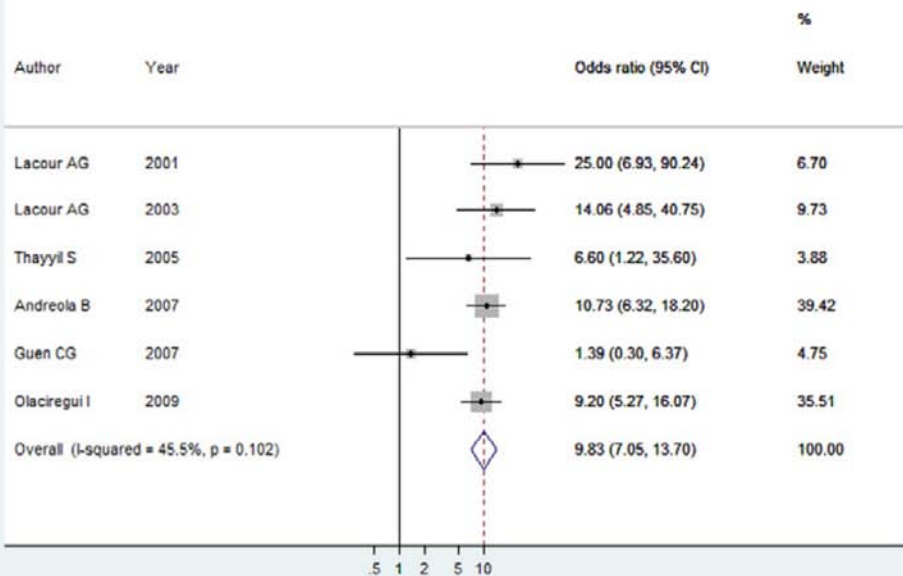
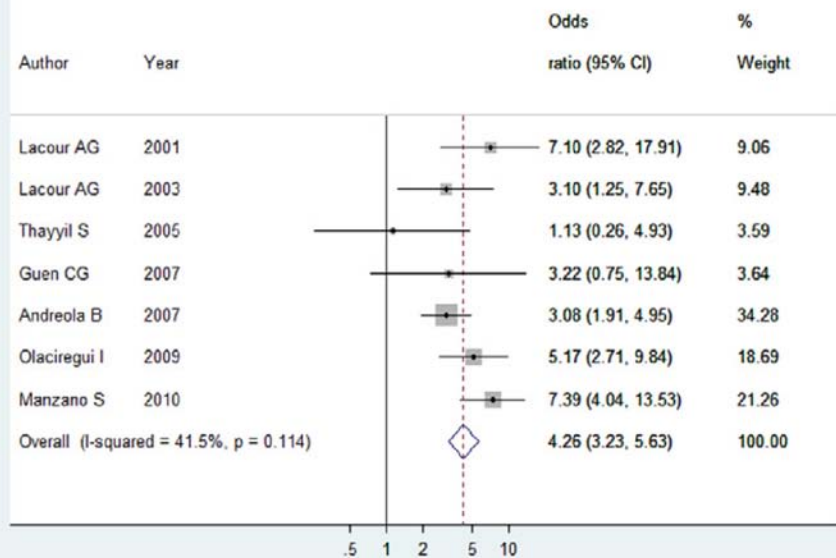




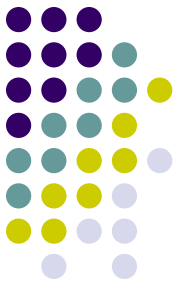
Comparison of the Test Characteristics of Procalcitonin to C-Reactive Protein and Leukocytosis for the Detection of Serious Bacterial Infections in Children Presenting With Fever Without Source: A Systematic Review and Meta-analysis

Chia-Hung Yo, MD, Pei-Shan Hsieh, BPH, Si-Huei Lee, MD, Jiunn-Yih Wu, MD, Shy-Shin Chang, MD, Kuang-Chau Tasi, MD, MSc, Chien-Chang Lee, MD, MSc

- N: 1883 pacientes
- Edad: 7ddv - 36 meses

A**B****C**

CAPACIDAD DIAGNOSTICA



PCT

- AUC 0.84
- 95% IC 0.80-0.87

MAYOR
PODER DE
DISCRIMINACION

PCR

- AUC 0.81
- 95% IC 0.78-0.84

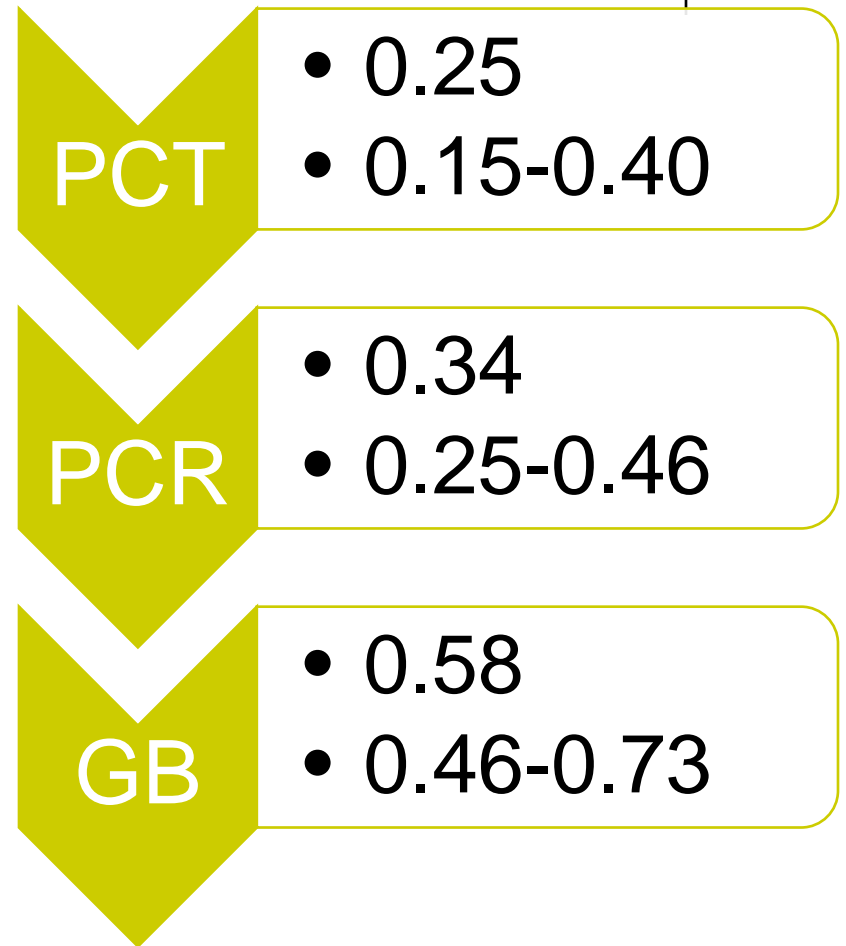
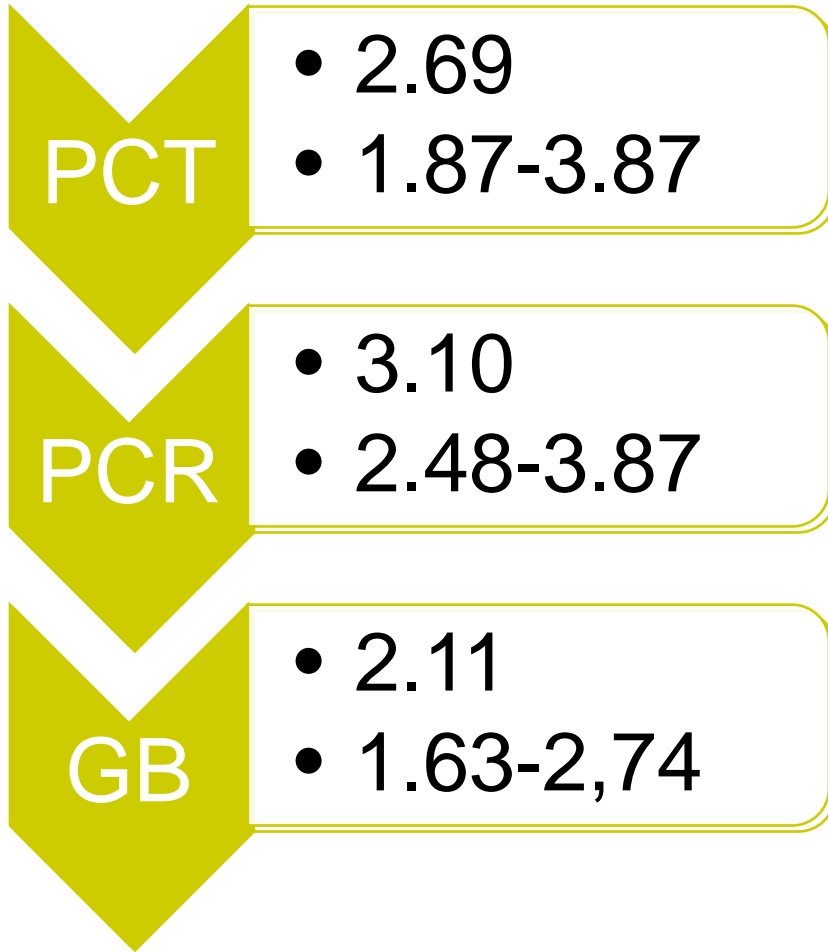
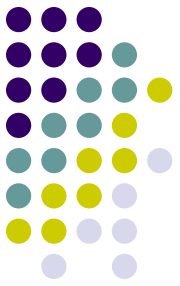
PCT tiene mayor
capacidad
diagnostica en
comparación con
PCR y recuento de
leucocitos

RB

- AUC 0.70
- 95% IC 0.65-0.74

LKR +

LKR -



LKR +

PCT

- 2.69
- 1.87-3.87

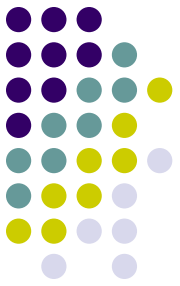
- No es lo suficientemente elevado para ser usada como herramienta para dx IBS.
- 2 de cada 5 pacientes con PCT+ van a desarrollar IBS.
- Su VPP es bajo

LKR -

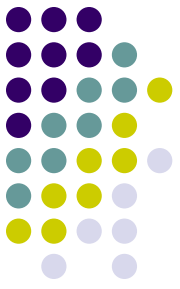
PCT

- 0.25
- 0.15-0.40

- Un LR- de 0.25 se traduce en un VPN 94% (teniendo en cuenta la prevalencia de IBS en esta población que fue del 20%)
- 1 de cada 20 pacientes con valores de PCT negativas van a tener una IBS
- Su VPN es elevado



Conclusiones



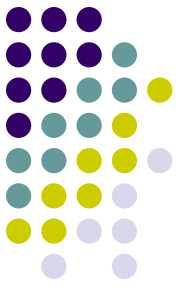
ESPECIFICIDAD
PCT/PCR
SIMILARES

- Población sesgada
- Alta prevalencia de infecciones de origen bacteriano

SENSIBILIDAD
PCT > PCR

- Explicado por la **cinética** de ambos marcadores.
- Los niños con fiebre son llevados a los centros asistenciales en las primeras horas del comienzo de la misma
- Aumenta la S de la PCT con respecto a la PCR en esta población

Conclusiones

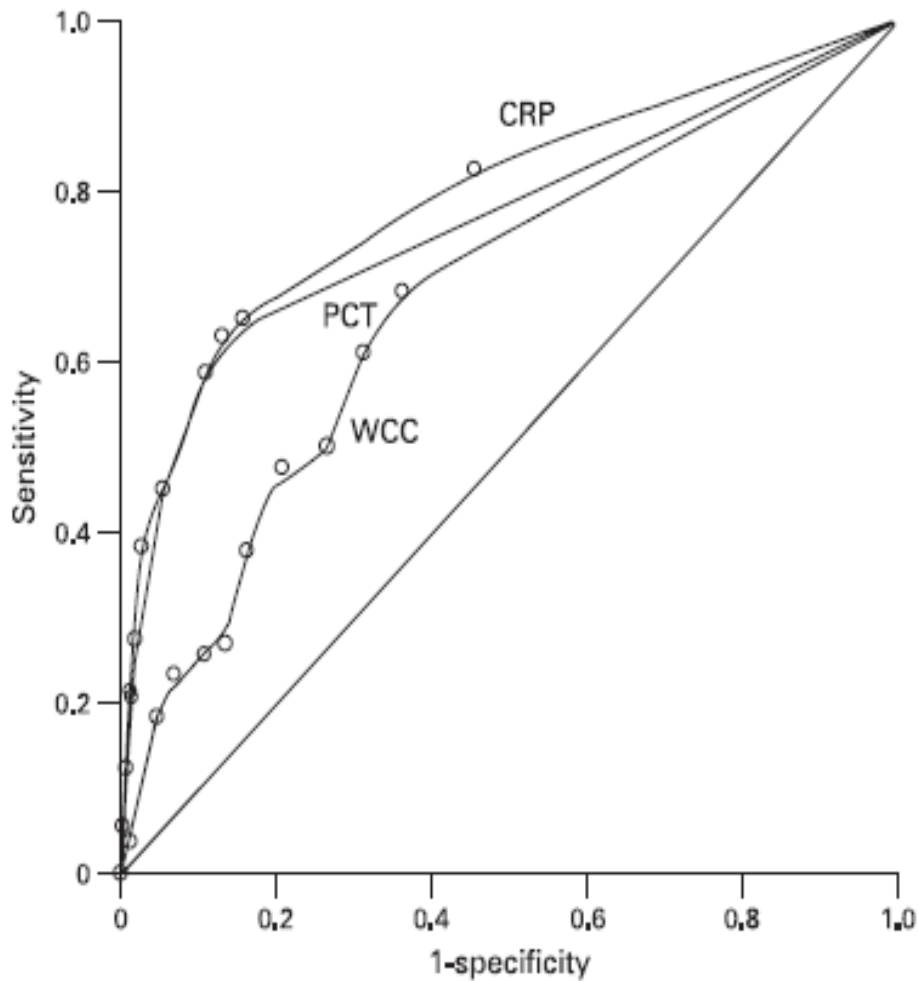


- Dado su alto VPN la PCT es una herramienta útil para **excluir** IBS
- Se recomienda su **uso asociado a otros biomarcadores** para optimizar su capacidad diagnóstica

Markers that predict serious bacterial infection in infants under 3 months of age presenting with fever of unknown origin

I Olaciregui,¹ U Hernández,² J A Muñoz,² J I Emparanza,² J J Landa²

Determinar la capacidad de RGB, PCR y PCT de predecir una IBS en infantes febriles <3 meses de edad



AUC (curva ROC)

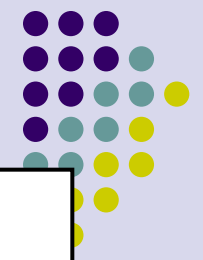
PCT 0.77 (IC 95%: 0.72-0.81)

PCR 0.79 (IC 95%: 0.75-0.84)

WCC 0.67 (IC 95%: 0.63-0.73)

N= 347

Figure 1 Receiver operating characteristic curves for procalcitonin (PCT), C reactive protein (CRP), and leucocyte count (WCC).



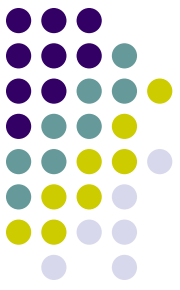
El hallazgo de valores de:

- PCR <30 mg/l
- PCT < 0.5 ng/ml y
- GB entre 5000-15000 cel/mm³

en un infante previamente sano con buen estado general y análisis de orina negativo tiene un **VPN de 96% para SBI y 100% para sepsis y bacteriemia**

| | | | | | | |
|--|-----------------|---------------|---------------|-----------------------|------|------|
| >15 000 | 38 (28 to 48) | 84 (80 to 88) | 43 (32 to 54) | 81 (77 to 85) | 2.4 | 0.74 |
| ▶ CRP (mg/l) | | | | | | |
| ≥20 | 64 (54 to 74) | 84 (80 to 88) | 55 (45 to 65) | 88 (84 to 92) | 4 | 0.43 |
| ≥30 | 59 (48 to 70) | 89 (85 to 93) | 63 (52 to 74) | 87 (83 to 91) | 5.4 | 0.46 |
| ▶ PCT-Q (ng/ml) | | | | | | |
| ≥0.5 | 63 (52 to 74) | 87 (83 to 91) | 59 (48 to 70) | 89 (85 to 93) | 4.8 | 0.42 |
| ▶ Leucocyte count (>15 000) or CRP (≥30) or PCT (≥0.5) | 84 (76 to 92) | 67 (61 to 73) | 45 (37 to 53) | 93 (89 to 97) | 2.5 | 0.24 |
| ▶ Leucocyte count (5000–15 000), CRP (<30), PCT (<0.5), good general state and negative urine dipstick | 96 (88 to 99) | 35 (29 to 42) | 32 (25 to 38) | 96 (92 to 100) | 1.48 | 0.11 |
| <i>Bacteraemia/sepsis</i> | | | | | | |
| ▶ CRP >30 mg/l | 56 (32 to 80) | 74 (69 to 79) | 9,6 (4 to 16) | 97 (95 to 99) | 2.15 | 0.59 |
| ▶ PCT-Q >0.5 ng/ml | 86 (58 to 100) | 93 (90 to 96) | 35 (19 to 51) | 99 (98 to 100) | 12.3 | 0.15 |
| ▶ Leucocyte count (5000–15 000), CRP (<30), PCT (<0.5), good general state and negative urine dipstick | 100 (74 to 100) | 29 (24 to 35) | 6 (3 to 9) | 100 (96 to 100) | 1.4 | 0 |

CRP, C reactive protein; LR, likelihood ratio; NPV, negative predictive value; PCT-Q, semiquantitative procalcitonin; PCT, procalcitonin; PPV, positive predictive value.



Conclusión

- En este estudio PCT y PCR tienen **VP similares para SBI**
- La **combinación de marcadores** aumenta el VPN
- **PCT tiende a tener un valor diagnóstico mayor** niños con infecciones bacterianas más invasivas como sepsis, bacteriemia y meningitis



PROCALCITONIN TO DETECT INVASIVE BACTERIAL INFECTION IN NON-TOXIC-APPEARING INFANTS WITH FEVER WITHOUT APPARENT SOURCE IN THE EMERGENCY DEPARTMENT

- N= 868
- Edad: 1-36 meses
- Duración de la fiebre: <24 hs en el 61.6% pacientes y <8 hs en el 31.7%

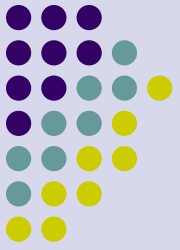


TABLE 2. Sensitivity, Specificity and Positive and Negative Likelihood Ratios of PCT, CRP, WBC and ANC for Predicting Invasive Bacterial Infection in Febrile Children With Unknown Focus

| | Sensitivity, % (95% CI) | Specificity, % (95% CI) | Positive Likelihood Ratio, % | Negative Likelihood Ratio, % |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| PCT, ng/mL | | | | |
| ≥0.5 | 86.7 (62.1–96.3) | 83.3 (80.5–85.6) | 5.15 | 0.16 |
| ≥0.9 | 86.7 (62.1–96.2) | 90.5 (88.3–96.3) | 9.13 | 0.15 |
| ≥1 | 73.3 (48.1–89.1) | 91.6 (89.5–93.3) | 8.72 | 0.29 |
| ≥2 | 60.0 (35.7–80.2) | 95.3 (93.7–96.6) | 12.80 | 0.42 |
| PCR, mg/L | | | | |
| ≥20 | 80.0 (54.8–93.0) | 66.1 (62.8–69.2) | 2.36 | 0.30 |
| ≥40 | 46.7 (24.8–69.9) | 82.8 (80.1–85.2) | 2.72 | 0.64 |
| ≥80 | 33.3 (15.2–58.3) | 94.8 (93.1–96.1) | 6.45 | 0.70 |
| ≥91 | 33.3 (15.2–58.1) | 96.9 (95.5–97.9) | 8.16 | 0.70 |
| WBC, mm³ | | | | |
| ≥15,000 | 40.0 (19.8–64.3) | 75.2 (72.2–78.1) | 1.62 | 0.80 |
| ≥24,400 | 40.0 (19.8–64.2) | 97.1 (95.7–98.0) | 13.87 | 0.62 |
| ANC, mm³ | | | | |
| ≥10,000 | 33.3 (15.2–58.3) | 85.7 (83.2–87.9) | 2.33 | 0.78 |
| ≥15,374 | 33.3 (15.2–58.2) | 97.0 (95.6–97.9) | 11.09 | 0.69 |



| | AUC curva ROC |
|-----|----------------------|
| PCT | 0.87 (IC: 0.85-0.89) |
| PCR | 0.79 (IC: 0.76-0.81) |
| WBC | 0.62 (IC:0.59-0.66) |
| ANC | 0.62 (IC:0.59-0.65) |


•Cutoff óptimo para detectar IBS:

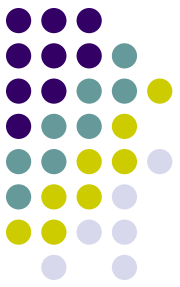
| | Cutoff | S | E |
|----------------------------|--------|-----|-----|
| PCT (ng/ml) | 0.9 | 87% | 90% |
| PCR (mg/L) | 91 | 33% | 96% |
| WBC (cel/mm ³) | 24240 | 40% | 97% |
| ANC (cel/mm ³) | 15374 | 33% | 97% |

Duración de la fiebre < 8 hs



| | AUC curva ROC |
|-----|----------------------|
| PCT | 0.97 (IC: 0.94-0.99) |
| PCR | 0.76 (IC: 0.70-0.81) |
| WBC | 0.54 (IC:0.47-0.60) |
| ANC | 0.67 (IC:0.61-0.72) |

- Optimo Cutoff PCT para detectar IBS  0.9 ng/mL
S: 100% y E: 94%



Conclusiones

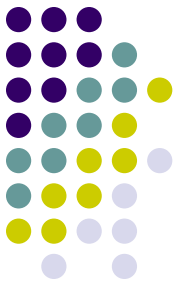
- En este estudio tanto la PCT como la PCR tienen un mayor valor diagnóstico que WBC y ANC
- La PCT fue el biomarcador con un mayor exactitud diagnóstica principalmente en la subpoblación de niños con fiebre de < 8 hs de duración, utilizando un cutoff de 0.9 ng/mL

Validation of the “Step-by-Step” Approach in the Management of Young Febrile Infants

Borja Gomez, MD,^{a,b} Santiago Mintegi, MD, PhD,^{a,b} Silvia Bressan, MD, PhD,^c Liviana Da Dalt, MD,^d Alain Gervais, MD,^e Laurence Lacroix, MD,^e on behalf of the European Group for Validation of the Step-by-Step Approach



- Es un nuevo algoritmo desarrollado por un grupo europeo pediátrico de emergencias, para identificar el grupo de niños con bajo riesgo de presentar una IBS (<3 meses)



- Población: infantes ≤ 90 días de edad con fiebre sin foco aparente
- Se comparó su performance con la de los criterios de Rochester y el Lab-score
- N: 2185

Lab score

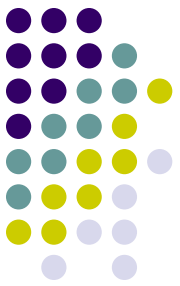


TABLE 2. Laboratory Score

| Predictor | Points |
|-----------------|--------|
| PCT (ng/mL) | |
| <0.5 | 0 |
| ≥0.5 | 2 |
| ≥2 | 4 |
| CRP (mg/L) | |
| <40 | 0 |
| 40–99 | 2 |
| ≥100 | 4 |
| Urine dipstick* | |
| Negative | 0 |
| Positive | 1 |

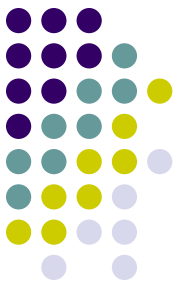
Possible laboratory scores range from 0 to 9.

*Positive urine dipstick: positive leukocytes esterase, or nitrite test result.



Lab Score

- PCT, PCR y LEUCOCITURIA son predictores independientes de IBS en esta población
- E: 81%
- S:94%
- Punto de corte: score 3



Step by step

- Es una herramienta para identificar subgrupos de niños < 3m con fiebre sin foco con diferente riesgo de desarrollar IBS
- Los criterios se aplican en un **orden secuencial** de acuerdo a su relevancia clínica
- El **aspecto clínico** del paciente es el factor más fuertemente asociado al riesgo de desarrollar IBS

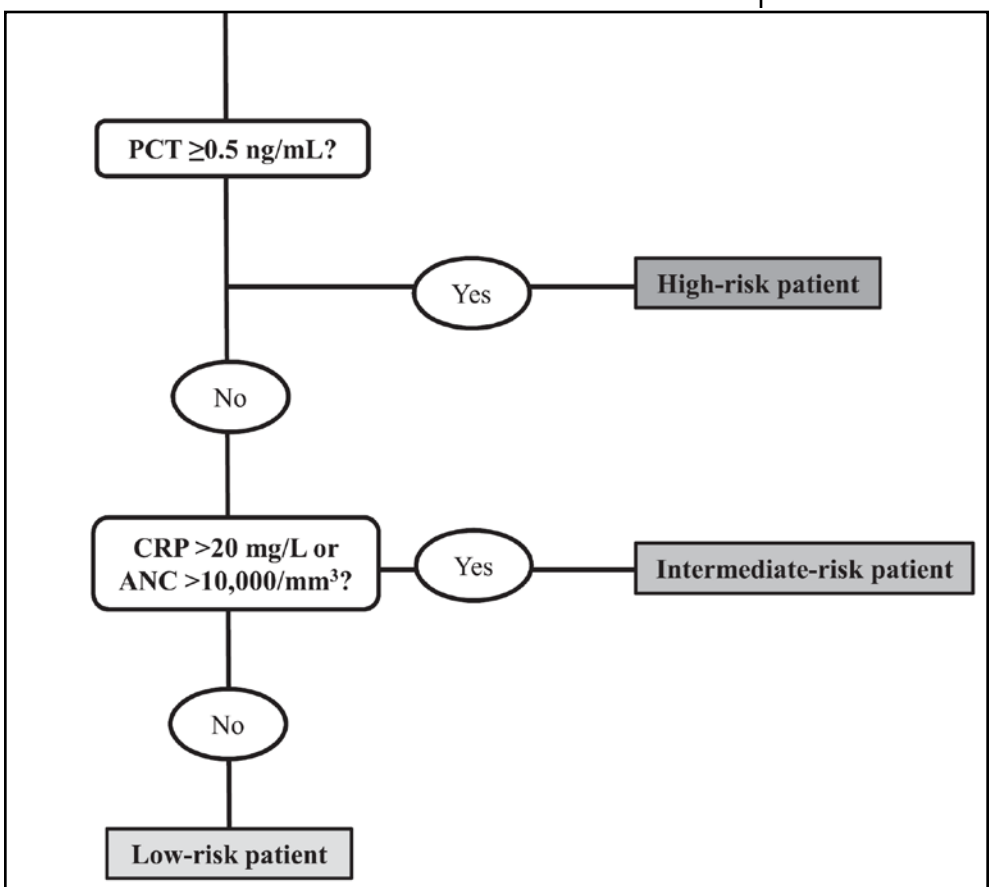
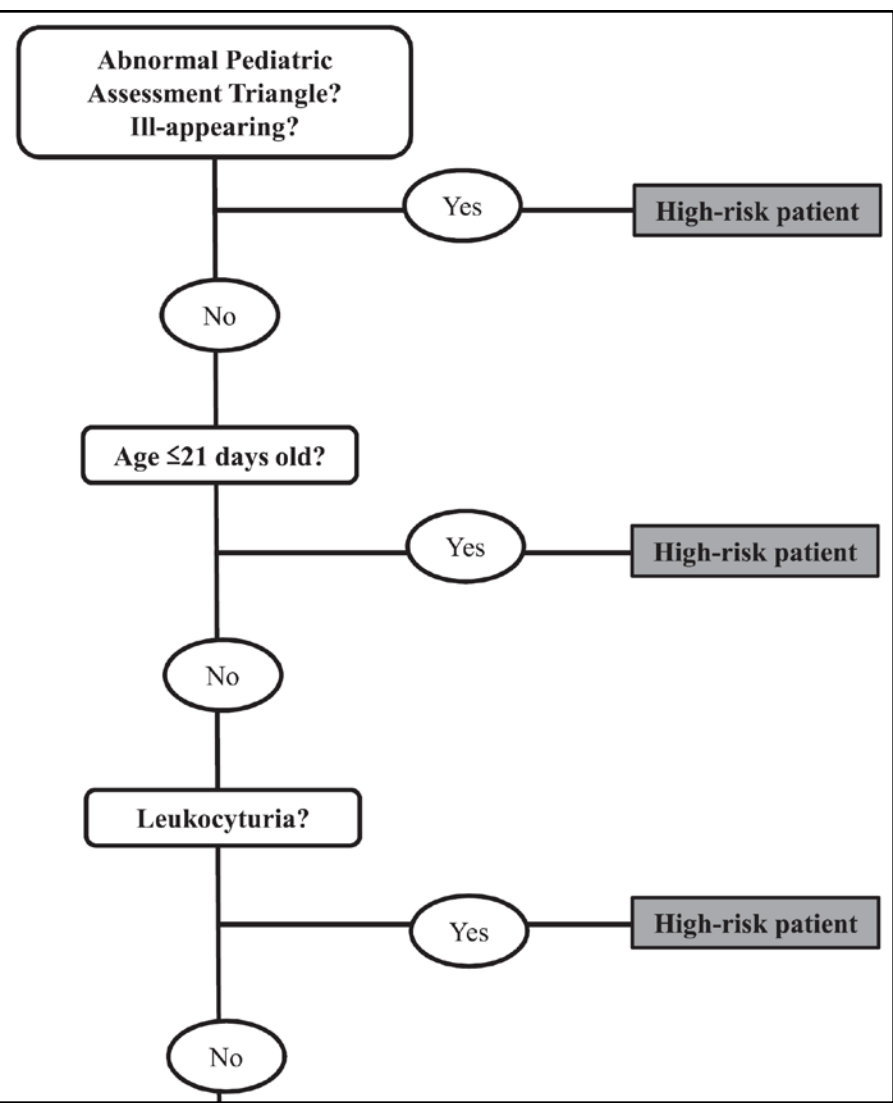
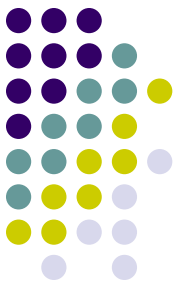


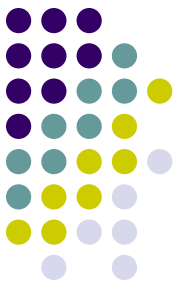
FIGURE 1
The Step-by-Step approach.

S, E VPP, VPN, LR+ y LR- y su IC 95% para cada Score



| | Sensitivity, % | Specificity, % | | |
|--------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|
| Rochester criteria | 81.6 (72.2–88.4) | 44.5 (42.4–46.6) | | |
| Lab-score | 59.8 (49.3–69.4) | 84.0 (82.4–85.5) | | |
| Step by Step | 92.0 (84.3–96.0) | 46.9 (44.8–49.0) | | |
| | PPV | NPV | Positive LR | Negative LR |
| | 5.7 (4.6–7.2) | 98.3 (97.3–99.0) | 1.47 (1.32–1.64) | 0.41 (0.26–0.65) |
| | 3.4 (10.4–17.2) | 98.1 (97.3–98.6) | 3.74 (3.07–4.56) | 0.48 (0.37–0.62) |
| | 6.7 (5.4–8.3) | 99.3% (98.5–99.7) | 1.73 (1.61–1.85) | 0.17 (0.08–0.35) |

- El **Step by step** es el más eficiente de los criterios evaluados para **excluir una IBS** presentando la **mayor S , VPN y LKR-**
- Sin embargo la herramienta perfecta no existe, el Step by step no es 100% S y se debe tener **especial cuidado en los niños con fiebre de muy corta evolución y edades cercanas al cutoff**



Para concluir...

- Si bien existen muchos biomarcadores en constante desarrollo sigue siendo la PCT y PCR los más evaluados en esta población
- Es importante tener en cuenta las horas transcurridas desde el inicio de la fiebre para interpretar correctamente el resultado
- La edad es una variable fundamental
- La PCR y PCT tienen un valor diagnóstico similar, en algunos trabajos superior para PCT
- La PCT ha sido incorporada en el último algoritmo desarrollado