

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
SISTEMA DE POSGRADO  
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**TRABAJO DE INVESTIGACION PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

**TEMA:**

*“PROCALCITONINA COMO PREDICTOR DE BACTERIEMIA EN LACTANTES FEBRILES, CON UROANALISIS PATOLÓGICO, INGRESADOS EN EL HOSPITAL DE NIÑOS “DR. ROBERTO GILBERT ELIZALDE”, ENERO A DICIEMBRE 2014”.*

**AUTORA:**

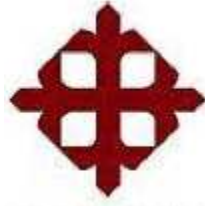
Dra. Ana Lucia Yaguache Hernández

**DIRECTORA:**

Dra. Mildred Zambrano Leal

**GUAYAQUIL – ECUADOR**

**2015**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**  
**SISTEMA DE POSGRADO**  
**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**

Certificamos que el presente trabajo fue realizado en su totalidad por la Dra. **Ana Lucía Yaguache Hernández**, como requerimiento parcial para la obtención del Título de Especialista en **Pediatría**

Guayaquil a los 24 días del mes de junio del año 2015

**DIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN:**

.....  
**Dra. Mildred Zambrano Leal**

**DIRECTOR DEL PROGRAMA:**

.....  
**Dra. Linna Vincés Balanzategui**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**  
**SISTEMA DE POSGRADO**  
**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD:**

**YO, Ana Lucía Yaguache Hernández**

**DECLARO QUE:**

El Trabajo de investigación "*PROCALCITONINA COMO PREDICTOR DE BACTERIEMIA EN LACTANTES FEBRILES, CON UROANALISIS PATOLÓGICO, INGRESADOS EN EL HOSPITAL DE NIÑOS "DR. ROBERTO GILBERT ELIZALDE", ENERO A DICIEMBRE 2014*" previo a la obtención del Título de Especialista, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el texto del trabajo, y cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

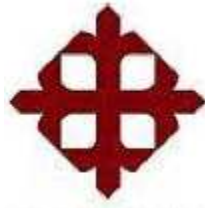
En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del Trabajo de investigación mencionado.

Guayaquil, a los 24 días del mes de junio del año 2015

**EL AUTOR:**

.....

**Md. Ana Lucía Yaguache Hernández**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**  
**SISTEMA DE POSGRADO**  
**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**AUTORIZACIÓN**

**Yo, Ana Lucía Yaguache Hernández**

Autorizo a la Universidad Católica Santiago de Guayaquil, la publicación en la biblioteca de la institución del trabajo de investigación de Especialización titulado *“PROCALCITONINA COMO PREDICTOR DE BACTERIEMIA EN LACTANTES FEBRILES, CON UROANALISIS PATOLÓGICO, INGRESADOS EN EL HOSPITAL DE NIÑOS “DR. ROBERTO GILBERT ELIZALDE”*, cuyo contenido, ideas y criterio son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 24 días del mes de junio del año 2015

**EL AUTOR**

.....

**Md. Ana Lucía Yaguache Hernández**

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a Dios por permitirme estar viva y disfrutar de cada maravilla creada; a mi esposo por su cariño, apoyo y comprensión durante todos estos años; a mi familia por compartir juntos los buenos y malos momentos.

A mis amigas y amigos que tuve la dicha de conocer durante la formación académica, aunque con poco tiempo de conocernos, llevamos largas horas de estudio, pláticas, lágrimas y risas como amigas de toda la vida.

A mis queridos docentes y también amigos del Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, gracias a todos por el conocimiento aprendido y la enseñanza del amor profundo por la pediatría, especialmente a la Dra. Mildred Zambrano por su voluntad para ayudarme a cumplir esta meta, estarán siempre en mi corazón.

## DEDICATORIA

Dedicado a todas las personas que día a día luchan por un mundo mejor,  
sin fronteras ni egoísmos.

Dedicado a mis queridos niños y niñas del mundo entero, que son la  
motivación para seguir adelante, ustedes me imprimen las ganas de  
aprender mucho más.

## RESUMEN

La fiebre es un motivo de consulta frecuente en pediatría. Muchos de estos lactantes se presentan como fiebre sin foco (FSF) siendo la causa principal la infección de vías urinarias y algunos pueden desarrollar bacteriemia, por lo que es importante la ayuda de un test de laboratorio que permita identificarlos tempranamente. **Objetivo:** Evaluar la utilidad de la Procalcitonina como predictor de bacteriemia en lactantes febriles con uroanálisis patológico, ingresados en el Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”, durante enero a diciembre 2014. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo que incluyó a 91 lactantes febriles menores de 1 año que ingresaron a hospitalización. La información se integró en una hoja de Excel y el análisis estadístico se realizó en el programa SPSS 19.0. **Resultados:** Se encontró que 12 lactantes febriles con uroanálisis patológico (13%) presentaron bacteriemia, de ellos, 8 pacientes tuvieron PCT >2ng/ml, con un RR de 2.1, IC 95% (1.259 – 3.525), Chi cuadrado de 2.093 y valor P= 0.148; con S: 66.66%, E: 68.3%, VPP: 24.24% y VPN del 93.1%. **Conclusiones:** La procalcitonina resulta útil como predictor de bacteriemia en los lactantes febriles con uroanálisis patológico, con una asociación estadística significativa.

**Palabras Clave:** PROCALCITONINA, LACTANTE FEBRIL, BACTERIEMIA

## ABSTRACT

Fever is a frequent complaint in pediatric consultation. Many of these infants are as fever without source (FSF), the leading cause is the urinary tract infection and some may develop bacteremia, so it is important the help of a laboratory test that identifies them early. **Objective:** To evaluate the usefulness of procalcitonin as a predictor of bacteremia in febrile infants with abnormal urinalysis admitted to Children's Hospital "Dr. Roberto Gilbert Elizalde "during January to December 2014. **Materials and Methods:** An observational, retrospective study that included 91 febrile infants under 1 year old who were admitted to hospital was performed. The information is integrated into an Excel spreadsheet and statistical analysis was performed using SPSS 19.0 software. **Results:** We found that 12 febrile infants with abnormal urinalysis (13%) had bacteremia, of which 8 patients had PCT > 2 ng / ml, with a RR of 2.1, IC: 95% (1259-3525), Chi 2 = 2,093 and P value = 0.148; with S: 66.66%, E: 68.3%, PPV: 24.24% and NPV of 93.1%. **Conclusions:** Procalcitonin useful as a predictor of bacteremia in febrile infants with abnormal urinalysis, with a significant statistical association.

**Keywords:** PROCALCITONIN, INFANT FEBRILE, BACTERIEMIA



## ÍNDICE DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTO.....	I
DEDICATORIA.....	II
RESUMEN.....	III
ABSTRACT.....	IV
INDICE DE CONTENIDO.....	V
INDICE DE CUADROS.....	VII
INDICE DE FIGURAS.....	VII
INDICE DE GRAFICOS.....	VII
INDICE DE TABLAS.....	VIII
INDICE DE ANEXOS.....	VIII
ABREVIATURAS.....	IX
1. INTRODUCCION.....	1
2. EL PROBLEMA.....	5
Identificación, valoración y planteamiento.....	5
Formulación.....	6
3. OBJETIVOS.....	7
Objetivo general.....	7
Objetivos específicos.....	7
4. MARCO TEORICO.....	8
Fiebre.....	8
<i>Termorregulación.....</i>	8
<i>Patogénesis de la fiebre.....</i>	9
<i>Respuesta del huésped durante la fiebre.....</i>	12
Fiebre sin foco.....	13
<i>Etiología.....</i>	15
<i>Diagnóstico.....</i>	17
<i>Examen clínico.....</i>	18
<i>Exámenes complementarios.....</i>	18
Bacteriemia oculta.....	21
<i>Etiología.....</i>	21
<i>Diagnóstico.....</i>	22
Procalcitonina, síntesis, características bioquímicas y Fisiológicas.....	23
<i>Procalcitonina en enfermedades invasivas graves.....</i>	27
<i>Utilidad de la PCT en infección urinaria.....</i>	28
Infección del tracto urinario.....	30
<i>Epidemiología de ITU.....</i>	30
<i>Pruebas de ayuda diagnóstica.....</i>	31
<i>Análisis de orina.....</i>	31
<i>Urocultivo.....</i>	32
5. FORMULACION DE HIPOTESIS.....	33

Hipótesis nula.....	33
Hipótesis alterna.....	33
6. METODOS.....	34
Justificación de la elección del método.....	34
7. DISEÑO DE LA INVESTIGACION.....	34
Criterios y procedimientos de selección de la muestra o participantes del estudio.....	34
<i>Criterios de inclusión</i> .....	34
<i>Criterios de exclusión</i> .....	35
Procedimiento de recolección de la muestra.....	35
Técnica de recolección de información.....	36
Técnica de análisis estadístico.....	36
8. VARIABLES.....	37
9. PRESENTACION DE RESULTADOS.....	38
10. DISCUSIÓN.....	51
11. CONCLUSIONES.....	54
12. VALORACIÓN CRÍTICA DE LA INVESTIGACIÓN.....	55
13. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.....	57
14. ANEXOS.....	61

## ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Citoquinas capaces de causar fiebre cuando son inyectadas en animales de experimentación o humanos.....	10
Cuadro 2. Componentes endócrinos, metabólicos, autónomos y de comportamiento del estado febril.....	11
Cuadro 3. Características de la Procalcitonina.....	26

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura de la Procalcitonina.....	24
--	----

## INDICE DE GRÁFICOS

Grafico 1. Numero de lactantes febriles menores de 1 año con uroanálisis patológico, ingresados al Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, enero a diciembre 2014, distribuidos por género.....	38
Grafico 2. Porcentaje de nitritos encontrados en el uroanálisis de lactantes febriles menores de 1 año, ingresados al Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, enero a diciembre 2014.....	39
Grafico 3. Porcentaje de Leucocitos en el uroanálisis de lactantes febriles menores de 1 año, ingresados al Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, enero a diciembre 2014.....	40
Grafico 4. Porcentaje de piocitos en el uroanálisis de lactantes febriles menores de 1 año, ingresados al Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, enero a diciembre 2014.....	41

Grafico 5. Procalcitonina en los lactantes febriles menores de 1 año, ingresados al Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, enero a diciembre 2014.....	42
Grafico 6. Porcentaje de Urocultivos en los lactantes febriles menores de 1 año, ingresados al Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, enero a diciembre 2014. ....	43
Grafico 7. Porcentaje de Hemocultivos en los lactantes febriles menores de 1 año, ingresados al Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, enero a diciembre 2014. ....	44

## **INDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Relación entre PCT y Bacteriemia en los lactantes febriles menores de 1 año con uroanálisis patológico, ingresados al Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, enero a diciembre 2014.....	45
Tabla 2. Relación entre PCT y Urocultivos en los lactantes febriles menores de 1 año con uroanálisis patológico, ingresados al Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, enero a diciembre 2014. ....	47
Tabla 3. Relación Urocultivos y Bacteriemia en los lactantes febriles menores de 1 año con uroanálisis patológico, ingresados al Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde, enero a diciembre 2014.....	49

## **INDICE DE ANEXOS**

Anexo 1. Hoja de recolección de datos de lactante febril con uroanálisis patológico .....	61
---	----

## **ABREVIATURAS**

FSF: Fiebre sin foco

PCT: Procalcitonina

PCR: Proteína C Reactiva

BO: Bacteriemia oculta

IBI: Infecciones bacterianas invasoras

IBG: Infección bacteriana grave

ITU: Infección del tracto urinario

YIOS: Young Infant Observation Scale

RAN: Recuento absoluto de neutrófilos

AACC: Permanence Appointment and Advice Call Center

PE: Pirógeno endógeno

PE2: Prostaglandina E2

IL-6: Interleucina 6

IFN: Interferón

CUMS: Cistouretrografía miccional seriada

TNF: Factor de necrosis tumoral

## 1. INTRODUCCION

En pediatría, la fiebre es un motivo de consulta frecuente que representa aproximadamente un 20% del total de visitas al Servicio de Urgencia, dentro de éstas consultas existe un grupo de pacientes en los que la historia clínica y el examen físico no permitirá determinar la causa de la fiebre, lo que se ha denominado como fiebre sin foco (FSF) (1). Se define fiebre a la temperatura rectal de 38°C y la temperatura axilar de 37,5°C (2) y cobra mayor importancia en los menores de 36 meses, quienes pueden presentar infecciones bacterianas invasoras (IBI) (1), que requieren de una pronta identificación y tratamiento.

Se define como bacteriemia oculta (BO) a la presencia de una bacteria en sangre en un niño febril previamente sano, que luce bien, y cuyas condiciones clínicas permiten tratarlo en forma ambulatoria en la mayoría de los pacientes (3). La frecuencia de esta enfermedad está en el 4 % de los niños con buen aspecto que tienen de tres a 36 meses de edad y presentan fiebre 38° C (3). En general la BO no presenta complicaciones graves, su evolución es transitoria y la resolución, en la mayoría de los casos, es espontánea sin usar antibióticos, pero el 11.7% puede dar lugar a infecciones graves (4). Aunque solo un 5 % de los niños con fiebre sin foco presenta una bacteriemia oculta, algo más del 50 % de los infantes con bacteriemia oculta proviene del grupo con fiebre sin foco (3).

Entre las IBI la infección de vías urinarias es la más frecuente, y en términos generales el 5% de los niños menores de dos años con fiebre sin causa aparente la presenta (2). En los pacientes con FSF y sospecha de IBI la principal causa es la infección del tracto urinario (ITU) (1). Londoño, en su artículo de Enfoque diagnóstico del lactante febril y bacteriemia oculta, refiere

que la frecuencia de infección de vías urinarias es inversamente proporcional a la edad y depende del sexo así: 20% de pacientes febriles son menores de 3 meses, 18% de niñas de raza blanca son mayores de 1 año de edad, 5% de los pacientes febriles menores de 12 meses (6-8% mujeres y 2-3% hombres) y 3% de los pacientes febriles son menores de 24 meses (2). Así mismo el 5.8% de niños con infección urinaria desarrolla bacteriemia secundaria a infección del tracto urinario (1), y esto puede deberse en parte a una maduración inmunitaria insuficiente para la formación de anticuerpos (3).

En la evaluación del niño con FSF, debe realizarse una anamnesis y una exploración física detalladas; en algunos casos, será necesario completar la evaluación con exploraciones complementarias (5). Se han desarrollado diversas escalas de observación que pretenden identificar a los niños con enfermedad bacteriana. Entre las más utilizadas se incluyen la *Young Infant Observation Scale* (YIOS) y los criterios Rochester de bajo riesgo de infección bacteriana grave en menores de 3 meses, y la escala de Yale que es válida tanto para los menores de 3 meses como para los niños mayores de esta edad; sin embargo, los valores predictivos positivo y negativo de estas escalas para la detección de enfermedad bacteriana grave son relativamente bajos, por lo que no permiten identificar correctamente a muchos niños pequeños con o sin infección bacteriana grave (6).

Muchos de los estudios diagnósticos para evaluar a los niños con fiebre sin foco se dirigen a la exclusión de bacteriemia. El fracaso en la detección de niños con bacteriemia los expone a las secuelas potencialmente nocivas de una bacteriemia no diagnosticada y no tratada. Por otra parte, el empleo indiscriminado de pruebas diagnósticas representa para el paciente esfuerzos, gastos y molestias innecesarias (3).

Los principales marcadores de laboratorio descritos y utilizados han sido: leucocitos, recuento absoluto de neutrófilos (RAN), proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT).

La PCT es un propéptido producido en condiciones metabólicas normales en el interior de las células C de la tiroides. Es una molécula muy estable, con una vida media de 24–30 h que se puede detectar a la 2–3 h de inicio de la infección, con un máximo a los 6–12 h. Cuando una infección bacteriana ocurre, se produce un incremento significativo del valor de PCT ( $>0,5$  ng/ml) (7).

La medición de PCT pretende aportar rapidez a la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas, pero nunca sustituir a la impresión clínica ni a los resultados microbiológicos (8). Por presentar un ascenso más precoz y una vida media más corta tendría ventajas respecto a otros marcadores biológicos como la proteína C reactiva (PCR) en el diagnóstico diferencial del niño con FSF. El grupo del Dr. Gendrel publica el primer estudio en Lancet, en el año 1993 y se comprobó la asociación entre infección bacteriana grave en niños y la elevación de la PCT (9).

En una serie de A. Fernández y cols. reportan un estudio prospectivo observacional de 100 lactantes con una edad media de 8.8 meses que ingresan al área de emergencia con fiebre, en el que analizan la rentabilidad de la PCT para la detección precoz de enfermedad invasiva grave, los agruparon en cuatro grupos (infección vírica, infección bacteriana localizada, infección bacteriana grave y grupo control) y observan que la PCT tiene un mejor rendimiento que la PCR para detectar enfermedad invasiva potencialmente grave, con un punto óptimo de corte en  $> 0,4$  ng/ml, con una sensibilidad (S) del 95,5% y una especificidad (E) del 86,4%, concluyendo que la PCT es un excelente marcador de infección en pediatría, que permitiría



detectar las infecciones bacterianas invasivas y diferenciarlas de las bacterianas localizadas y las virales (9).

En otro estudio realizado en España, en el Laboratorio Clínico del Hospital Comarcal Valle de los Pedroches, durante 8 meses se estudió a 68 niños hospitalizados con síndrome febril y sospecha de infección bacteriana aguda, de edades comprendidas entre 1 y 23 meses, del total de 68 niños, 14 presentaron un cultivo bacteriano positivo (3 con infección sistémica y 11 localizada), de los cuales, el 50% mostró un test PCT positivo con valores que fueron todos  $>0,5$  ng/ml; de estos positivos, 2 lo fueron a un valor de PCT  $\geq 2$  y  $<10$  ng/ml y 5 con PCT  $>0,5$  y  $<2$  ng/ml. Además encontraron 24 niños con cultivo bacteriano negativo, en ellos un 70,8% de los casos la PCT fue negativa. El resultado fue que la PCT presentó una sensibilidad del 50%, una especificidad del 70,8%, un valor predictivo positivo (VPP) del 35% y un valor predictivo negativo (VPN) del 70,8%, todos ellos superiores a los de la PCR (7).

## **2. EL PROBLEMA**

### **Identificación, Valoración y Planteamiento**

En el Ecuador existe una revisión sistemática de literatura acerca del valor de la procalcitonina como predictor de infección bacteriana severa en niños (10). Otras series que se conocen son internacionales y se han desarrollado en los últimos años, tratando de definir características clínicas y alteraciones de laboratorio que permitan determinar grupos de niños con mayor riesgo de presentar bacteriemia. Algunos han utilizado escalas de observación clínica comparándolos con marcadores de laboratorio, y otros comparan la utilidad entre 2 y 3 marcadores de infección bacteriana, siendo más estudiados: el recuento de leucocitos, PCR y PCT.

Lo que se pretende con el estudio de PCT como predictor de bacteriemia en los lactantes febriles, con uroanálisis patológico, es valorar la utilidad en el diagnóstico temprano de bacteriemia.

En el Hospital de Niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” en la ciudad de Guayaquil, la fiebre es un motivo de consulta frecuente. En el año 2013 ingresaron 177 lactantes menores de 1 año con fiebre, de los cuales 119 presentaron infección de vías urinarias, por lo cual se considera oportuno valorar la utilidad de la procalcitonina como predictor de bacteriemia en lactantes febriles con uroanálisis patológico que ingresan en el Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”, durante enero a diciembre 2014.

## **Formulación**

¿La Procalcitonina es un predictor de bacteriemia en lactantes febriles con uroanálisis patológico que ingresan en el Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”, durante enero a diciembre 2014?

### **3. OBJETIVOS**

#### **Objetivo General**

Evaluar la utilidad de la Procalcitonina como predictor de bacteriemia en lactantes febriles con uroanálisis patológico, ingresados en el Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”, durante enero a diciembre 2014.

#### **Objetivos Específicos**

- Conocer la sensibilidad y especificidad de la Procalcitonina como predictor de bacteriemia en lactantes febriles con uroanálisis patológico, ingresados en el Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”, durante enero a diciembre 2014.
- Evaluar el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la Procalcitonina como predictor de bacteriemia en lactantes febriles con uroanálisis patológico, ingresados en el Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”, durante enero a diciembre 2014.
- Valorar la relación entre resultados de urocultivos y hemocultivos en los lactantes febriles con uroanálisis patológico, ingresados en el Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”, durante enero a diciembre 2014.

## **4. MARCO TEORICO**

### **Fiebre**

La fiebre es el motivo de consulta más frecuente en pediatría, el valor de referencia o umbral para definir este término tiene leves diferencias según distintos autores. En términos generales la fiebre se trata de una respuesta compleja, coordinada, neuroendocrina y adaptativa como parte de la reacción de fase aguda a un cambio inmune y constituye un síntoma más y no una enfermedad. En los protocolos de “Permanence Appointment and Advice Call Center” (AACC) para el manejo de fiebre en niños de todas las edades, la fiebre es definida como una temperatura rectal de 38°C y temperatura axilar de 37,5°C (2), que son valores que se toman en cuenta para la presente investigación.

¿Cómo se produce la fiebre?, ¿qué cambios se producen en nuestro cuerpo?, ¿cuál y en dónde está el sistema que controla la temperatura corporal?, son temas que se revisa a continuación.

### ***Termorregulación***

Correa (2006), menciona que la temperatura de nuestro cuerpo se controla y regula por un sistema que se aloja en el cerebro, específicamente en el hipotálamo anterior en el piso del tercer ventrículo y funciona coordinadamente con información que recibe tanto de receptores periféricos como centrales, manteniendo un equilibrio entre producción y disipación de calor (10).

El área pre óptica del hipotálamo y las zonas adyacentes del hipotálamo anterior contienen neuronas termo sensibles que pueden alterar el funcionamiento corporal para aumentar la pérdida (vasodilatación, sudoración) cuando hay calor o igualmente cuando el centro hipotalámico recibe señales de receptores fríos, hay estímulos a neuronas del hipotálamo posterior las que transmiten impulsos a neuronas motoras medulares, aumentándose en esta forma el tono musculo esquelético generándose calor; otra forma de conservarlo es a través de vasoconstricción periférica, por impulsos simpáticos originados en el hipotálamo posterior. Aunque puede haber aumentos perceptibles en la temperatura corporal sin que ocurran escalofríos, una vez que el tono muscular sobrepasa un nivel crítico, comenzarán éstos aumentándose la producción térmica hasta cinco veces más de lo normal (10).

### ***Patogénesis de la fiebre***

Correa (2006) refiere que para que la temperatura se eleve en el área pre óptica del hipotálamo se necesita de un estímulo o estímulos que provoque ésta respuesta, estos estímulos se llaman pirógenos endógenos (PE) (figura 1) Los PE son proteínas grandes (aproximadamente 15000 a 30000 daltons), incapaces de atravesar la barrera hematoencefálica, pero logran llegar a través de unos órganos circunventriculares llamados *órgano vasculosum laminae terminalis*, que tienen vasos capilares fenestrados, se hallan a lo largo de la superficie ventricular cerebral y permiten su acceso al hipotálamo. El PE actúa sobre éstas células endoteliales de las estructuras vasculares, específicamente sobre la fosfolipasa A liberando ácido araquidónico, el que se metaboliza por la enzima ciclooxigenasa, generando gran cantidad de prostaglandinas, especialmente la prostaglandina E2(PGE2) con capacidad de regular la función térmica a través de la producción de neurotransmisores, en especial en AMP cíclico, los que a su vez actuarían elevando el punto de control térmico hipotalámico (10).

Cruz (2007) menciona que intervienen como *pirógenos endógenos* diversos factores de procedencia leucocitaria y otras células estimuladas por el influjo de los *pirógenos exógenos*: microorganismos infectantes (virus, bacterias, hongos y protozoos) o de sus productos (endo y exotoxinas, peptoglicanos), los macrófagos liberan cantidades elevadas de interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), interferón (IFN) alfa y gamma y factor de necrosis tumoral (TNF) alfa (11).

El primer pirógeno endógeno descrito y más estudiado es la IL-1; sin embargo, existen otras citoquinas producidas endógenamente capaces de producir fiebre en el ser humano, que se presentan en el Cuadro 1. De todas las citoquina conocidas, la IL-6 se correlaciona mejor con el desarrollo de fiebre y el factor de necrosis tumoral (TNF), en especial el TNF-alfa implicado en la disminución de la temperatura (antipirético endógeno). En el Cuadro 2, se aprecian las distintas funciones de las citoquinas pirogénicas. Otros factores pirógenos son los inmunocomplejos, algunos esteroides, linfocinas y células tumorales(10).

**Cuadro 1. Citoquinas capaces de causar fiebre cuando son inyectadas en animales de experimentación o humanos.**

- IL-1 alfa e IL-1 beta
- IL-2
- IL-6
- IL-8
- Factor de necrosis tumoral alfa
- Factor inhibidor leucémico
- Factor neurotrófico ciliar
- Cardiotropina
- Linfotoxina (factor de necrosis tumoral beta)
- Oncostatina M
- Proteína inflamatoria de macrófagos – 1
- Interferones
- Factores estimulantes de colonias

Fuente: Correa, J., Gómez, J., Posada, R., Fundamentos de Pediatría, Tomo II Infectología y neumología, 2006. Unidad 3, Pág. 263-29.

De especial importancia en la patogenia de la fiebre es la acción que la IL-1 ejerce sobre el hipotálamo, al aumentar su nivel en la sangre, entre otras acciones, provoca un aumento de la granulopoyesis por liberación y activación de leucocitos neutrófilos, aumento de la producción de linfocinas y un estímulo a la formación de anticuerpos y una síntesis elevada de prostaglandina E2, como mediador lipídico de la termogénesis, que es directamente responsable de la fiebre al elevar por encima de 37°C el punto de ajuste de temperatura del centro termorregulador (11).

**Cuadro 2. Componentes endócrinos, metabólicos, autónomos y de comportamiento del estado febril.**

Endócrinos y metabólicos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre, somnolencia y anorexia</li> <li>• Incremento en la producción de glucocorticoides</li> <li>• Incremento en la secreción de aldosterona</li> <li>• Incremento en la secreción de catecolaminas</li> <li>• Aumento en la secreción de arginina vasopresina</li> <li>• Disminución en la producción de factor de crecimiento 1 similar a la insulina</li> <li>• Disminución en los niveles de cationes divalentes en el plasma</li> <li>• Secreción de proteínas de fase aguda</li> <li>• Pérdida de músculo y balance nitrogenado negativo</li> <li>• Disminución de la gluconeogénesis</li> <li>• Incremento en la lipogénesis hepática</li> <li>• Incremento en la lipólisis en el tejido adiposo</li> <li>• Caquexia</li> <li>• Hipozincemia, hipoferremia, hipercupremia</li> <li>• Disminución de las concentraciones plasmáticas de retinol</li> <li>• Cambios hematopoyéticos (anemia de enfermedad crónica, leucocitosis, trombocitosis)</li> </ul>
Autónomos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desviación en el flujo sanguíneo de la piel a lechos vasculares profundos</li> <li>• Incremento en el pulso y en la presión sanguínea</li> <li>• Disminución de la sudoración</li> </ul>
Comportamiento



- Escalofríos, anorexia, somnolencia, malestar.

Fuente: Correa, J., Gómez, J., Posada, R., Fundamentos de Pediatría, Tomo II Infectología y neumología, 2006. Unidad 3, Pág. 263-29.

Por el contrario, tienen efecto antipirético las sustancias que inhiben la síntesis de prostaglandinas como el ácido acetilsalicílico o el paracetamol y sustancias endógenas que simultáneamente se generan durante la fiebre. Estas sustancias naturales antipiréticas son péptidos: arginina-vasopresina, la hormona alfa melanoestimulante (alfa-MSH) y somatostatina. Por ejemplo, la hormona estimulante de melanocitos (alfa-MSH) tiene propiedades inmunosupresivas (inhibe la síntesis de proteínas de fase aguda, amiloide P sérico y la neutrofilia que ocurre con la inyección de IL-1); por consiguiente, es posible que durante la infección las citoquinas responsables de la fiebre y otras respuestas de fase aguda induzcan la síntesis de alfa –MSH, la cual sirve entonces como una señal de retroalimentación para atenuar esta respuesta (10).

### ***Respuesta del huésped durante la fiebre***

Correa (2006), menciona que la IL-1 y el TNF han surgido como las moléculas más importantes en los cambios sistémicos durante la fiebre. Una de las respuestas más sensibles a la IL-1 es un incremento en el número de neutrófilos por acción directa sobre la médula ósea. Otras sustancias como el hierro y el zinc también disminuyen en el periodo agudo de la infección bacteriana; hay evidencia de que la disminución en el hierro sérico sirve como protección del huésped al suprimir la tasa de crecimiento de varios microorganismos y de ciertas células tumorales que tienen un estricto requerimiento de hierro como factor de crecimiento. Otras respuestas a la hipertermia es el catabolismo de la proteína muscular, que se asocia a pérdida

de peso y a balance nitrogenado negativo global, y la desmineralización ósea (10).

Durante la respuesta de fase aguda también se produce un incremento de la síntesis hepática de ciertas proteínas como la Proteína C reactiva, fibrinógeno, ferritina, fibronectina, Ceruloplasmina, Proteína A, amiloide del suero, antiproteasas, haptoglobina, factor estimulante de colonias D, granulocitos, antagonista del receptor de IL-1, proteína que un lipopolisacacárido y varios componentes del complemento. IL-1, TNF, IL-6, IL-11, oncostatina M, Factor neurotrófico ciliar, cardiotropina-1, y factor leucémico inhibitorio que poseen la capacidad de estimular la capacidad genética de los hepatocitos para la producción de proteínas de fase aguda como también de suprimir la síntesis de varias de ellas como la lipoproteinlipasa, albumina, citocromo P450, globulina que une tiroxina, transferrina, factor de crecimiento similar a la insulina. La capacidad de estas citoquinas para suprimir la expresión genética de estas moléculas explica en parte el metabolismo alterado de las drogas y de los lípidos observados en pacientes con infecciones agudas o crónicas o enfermedades inflamatorias. El interferón alfa es producido primariamente durante las infecciones virales y comparte con IL-1, TNF y la IL-6 la capacidad para producir sueño y letargo, la interferón alfa no induce síntesis proteica hepática de fase aguda, por eso no se observa comúnmente eritrosedimentación elevada y neutrofilia durante las infecciones virales (10).

### **Fiebre sin foco**

Es importante tratar adecuadamente este problema para no someter a los niños a muchas pruebas complementarias y tratamientos poco necesarios, pero sin dejar por ello de tratar adecuadamente a aquellos que lo precisen.

Aunque se han publicado muchas guías y protocolos de actuación, no hay un acuerdo uniforme sobre cómo actuar en los casos de los lactantes que consultan por fiebre en los que no se encuentra una focalización que la justifique.

En el niño la fiebre es un desafío para el pediatra y existen distintos artículos que abordan su enfoque y manejo de formas distintas. Londoño, et, al (2), consideran que el niño febril con enfermedad local al momento de la evaluación no presenta mayor problema, el problema principal se plantea en los niños menores de 36 meses en los que tras la anamnesis y la exploración física no se encuentra ninguna causa que justifique la fiebre; un pequeño porcentaje de estos niños (<2%) puede desarrollar una infección bacteriana grave (IBG) (12), lo que es un reto su aproximación diagnóstica, no solo por lo inespecífico de los síntomas sino por las implicaciones de anticipar un daño irreversible.

Para entender mejor al lactante febril sin foco, se define así cuando existe una enfermedad febril aguda < 1 semana, en un niño previamente sano, en la que no es posible esclarecer la etiología luego de la anamnesis y examen clínico detallados(2), (10).

Se debe distinguir otros términos como la infección bacteriana severa (IBS), la apariencia tóxica y la bacteriemia oculta (BO). La IBS es una infección con compromiso focal y sistémico importante como las debidas a meningitis, sepsis, osteomielitis, artritis séptica, infección de vías urinarias con compromiso parenquimatoso, neumonía invasiva, enteritis bacteriana y celulitis. La apariencia toxica es la presentación clínica caracterizada por letargia, pobre contacto visual, pobre perfusión periférica, irritabilidad,

cianosis, hipo o hiperventilación. La BO es la presencia de bacterias en el hemocultivo de niños con fiebre sin foco y sin aspecto tóxico (2).

### ***Etiología***

La mayoría de los pacientes febriles (85-90%) entre 0 y 36 meses sin foco evidente y buen estado general suelen padecer procesos virales. Aunque en términos de morbilidad, la contribución de éstos no es en absoluto despreciable y en los niños menores de un mes pueden producir enfermedades importantes, la mayor preocupación frente a un paciente febril es no identificar una infección bacteriana debido a su elevado potencial para producir complicaciones graves; por eso, todos los protocolos orientan sus esfuerzos preferentemente en esa dirección (13).

Lauces (2014), comenta que existen múltiples etiologías de la FSF, la más frecuente es la infecciosa y, dentro de ese grupo, las infecciones virales, como las infecciones respiratorias, gastrointestinales y exantemáticas (*virus herpes hominis tipo 6, enterovirus, adenovirus, virus respiratorios*) (5).

Desde el punto de vista práctico es conveniente dividir a los niños en mayores y menores de 3 meses, ya que la respuesta inmunitaria del huésped y la etiología infecciosa del proceso son diferentes y por consiguiente, la actuación médica son diferentes (6), estos grupos son: (5)

- Neonatos menores de 28 días: constituyen un grupo de alto riesgo por la dificultad en la evaluación clínica, sistema inmunitario inmaduro. El 15% de los neonatos febriles pueden presentar una enfermedad bacteriana potencialmente grave (EBPG), siendo las

bacterias más frecuentes el *S. betahemolítico del grupo B (S. agalactiae)*, las enterobacterias (*E. coli*) y la *L. monocytogenes*(5).

- Lactantes de entre 1 y 3 meses: las enfermedades infecciosas de este grupo tienen escasa respuesta febril y su diagnóstico clínico es difícil. El 2-3% de estos pacientes pueden presentar una EBPG(5).
- Niños entre 3 y 36 meses: diversos factores inmunológicos y epidemiológicos hacen que los niños de esta franja etaria tengan un riesgo no despreciable de EBPG, especialmente si la temperatura rectal es superior a los 39°C (riesgo de bacteriemia oculta 3-5%). Las etiologías de EBPG más frecuentes son: *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *Salmonella spp.* Este riesgo aumenta si la temperatura es mayor de 40°C o si la temperatura es mayor de 39,5°C y existe una leucocitosis >15.000/ mm<sup>3</sup>. En más del 80% de las bacteriemias ocultas, *S. pneumoniae* es el agente etiológico; la evolución de las bacteriemias ocultas por neumococo suele ser buena pero hasta el 5% de los casos pueden evolucionar a una meningitis(5).

La incidencia de infección bacteriana potencialmente grave (IBPG) es elevada en el periodo neonatal (15%) y en los menores de tres meses de edad oscila entre 7-9 %. Muchos de los agentes bacterianos que hasta hace poco tiempo eran responsables de cuadros severos, ya no lo son en la actualidad. Como consecuencia de las políticas de vacunación, algunos gérmenes como el *H. influenzae* han pasado de ser casi el 19% de los hemocultivos positivos en 1972, a un porcentaje anecdótico en la actualidad; otros como los neumococos (*S. pneumoniae*) continúan siendo un problema potencial, pero se encuentran en un proceso de cambio debido a la introducción de las nuevas vacunas polivalentes.

Ibarra (2008), mediante un estudio descriptivo prospectivo realizado en 640 pacientes entre 6 semanas y 36 meses de edad, en el servicio de urgencia del Hospital Dr. Sótero del Río, confirmaron infección bacteriana invasiva (IBI) en 53,7% de los pacientes, siendo la localización más frecuente la vía urinaria (80,17%), bacteriemia (9%) y neumonía (8,75%)(1).

### ***Diagnóstico***

La anamnesis y examen físico completos serán la base del enfoque diagnóstico y tratamiento del lactante febril. Los exámenes complementarios dependerán de la edad del paciente, especialmente en el lactante menor que tiene mayor inmadurez del sistema inmunológico y por tanto mayor riesgo de enfermedad invasiva (2).

La anamnesis debe incidir en los antecedentes personales, como la prematuridad, enfermedades crónicas, inmunodepresión y el calendario de vacunas. Debe registrarse la temperatura máxima alcanzada; los síntomas acompañantes a la FSF suelen ser inespecíficos (cefalea, vómitos, dolor abdominal y molestias musculares) (5).

Existen algunas escalas para identificar el bajo riesgo de infección bacteriana seria en pacientes; las más conocidas los Criterios de Rochester, Escala de YALE, Escala de YIOS. Sin embargo algunos estudios demuestran que no es clínicamente útil para BO ni aporta datos suficientes para identificar enfermedades graves en neonatos y lactantes febriles, pero si nos ayuda sospechar qué paciente puede tener una enfermedad grave y por tanto decidir su ingreso hospitalario (2).

### ***Examen clínico***

Se debe valorar el estado general del paciente que, aunque no nos permitirá excluir la EBPG, nos permitirá tomar decisiones en cuanto a las exploraciones complementarias a realizar: un niño con FSF y afectación del estado general precisará siempre la realización de exploraciones complementarias y el inicio de un tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro de forma precoz (5). La presencia de hiperemia faríngea o timpánica aisladas, o de rinorrea leve no excluye el criterio de FSF (6).

La exploración física puede hacer sospechar, la inmensa mayoría de las veces, la existencia de meningitis en los mayores de 3 meses, y por ello la punción lumbar no está indicada de entrada en este grupo de edad. No obstante, la situación es diferente en el niño menor de 3 meses, y por ello se debe realizar la punción lumbar y descartar una meningitis siempre que se decida instaurar un tratamiento antibiótico en este grupo de edad. La actuación diagnóstica y terapéutica ante un síndrome febril agudo debe ser individualizado, y combinar la estimación de los riesgos de infección bacteriana grave, la evaluación clínica minuciosa del paciente y el control evolutivo estrecho, con aplicación e interpretación juiciosa de pruebas diagnósticas, así como la utilización adecuada de antibióticos en los casos en que estén indicados.

### ***Exámenes complementarios***

Dentro de los estudios de laboratorio, por el momento no existe ninguna prueba con la capacidad discriminatoria lo suficientemente buena por sí sola como para ser fiable (13).

Según Londoño (2008), en el niño febril sin foco el recuento de glóbulos blancos por encima de 15000 leucocitos ha demostrado tener más utilidad y menor costo, pero es variablemente sensible (36 – 96%) y poco específico. El recuento de neutrófilos absolutos mayor a 10.000 es un mejor discriminador de bacteriemia oculta que el recuento total de leucocitos con una S: 82%, E: 74% y VPN: 93%. Los reactantes de fase aguda como la VSG mayor a 30mm/h tiene un valor predictivo similar; otros exámenes utilizados son la PCR y PCT que han demostrado ser más específicos y con menor índice de falsos positivos (2). La PCR en un marcador de infección bacteriana sintetizada en el hígado, los valores normales con < 3mg/dl, en las infecciones bacterianas las cifras con > 7mg/dl. Las limitaciones de la PCR para el diagnóstico de IBG son que los valores entre 3-7 mg/dl pueden ser debidos tanto a infección bacteriana como vírica (adenovirus, virus de Epstein Barr), puede estar elevada en las conectivopatías y enfermedades autoinmunes y la elevación de los niveles plasmáticos comienza a las 6 horas de la infección y alcanza los valores máximos entre las 36-48 horas, por lo que su utilidad es limitada cuando se trata de procesos infecciosos de pocas horas de evolución (12). En otras series, como la de Pazo, encontró que la PCR tenía una especificidad del 91% con un punto de corte de 7 mg/dl y con un corte óptimo de 2,9 mg/dl; Martin determinó una E del 86% y S del 91% (2).

Los valores de PCT >0,5 ng/ml son indicativos de IBG y >2 ng/ml de infecciones muy graves como sepsis o meningitis. En el periodo neonatal inmediato (<3 días) existe un elevación fisiológica transitoria; a partir de este día, valores de PCT >2 ng/ml son indicativos de IBG. Sus mayores ventajas son: que se eleva de forma precoz en la infección bacteriana grave (a las tres horas), los niveles plasmáticos cursan de forma paralela a la evolución del cuadro, descienden al mejorar la enfermedad, no se eleva en las infecciones víricas, ni en las conectivopatías o enfermedades autoinmunes y también



aumenta en los niños inmunodeprimidos que padecen una infección bacteriana grave (12).

El urocultivo, el hemocultivo y el cultivo del LCR son las pruebas que permiten definir una infección bacteriana concreta, en un plazo que actualmente oscila entre unas 8-12 horas (por ejemplo, rápida identificación de neumococo en hemocultivo) y un máximo que no suele superar las 48 horas (6). El hemocultivo es el patrón de oro para diagnosticar bacteriemia con una S: 80% y E: 99% con un hemocultivo positivo (2). La realización de una punción lumbar responde a una decisión individualizada, como la presencia o ausencia de signos meníngeos, estados de irritabilidad y/o letargia e imposibilidad de consolar al niño. Varios estudios en la literatura han indicado que niños con fiebres muy altas (mayores de 40.6°C en un estudio, mayores de 41.1°C en otro) tienen una posibilidad significativamente elevada de tener bacteriemia (16 y 25%) y meningitis. Una punción lumbar puede estar indicada a ese nivel de fiebre aun sin signos o síntomas adicionales (14).

Las determinaciones de ciertos antígenos o ácidos nucleicos en muestras nasofaríngeas, oro faríngeas, fecales, de líquido cefalorraquídeo (LCR) u otros líquidos o secreciones corporales pueden permitir hacer el diagnóstico etiológico de diversas infecciones víricas y alguna bacteriana habitualmente de forma rápida (6).

Dentro de los estudios de imagen, la radiografía de tórax es el estudio más empleado, y se debe realizar en pacientes con sintomatología respiratoria, ya que resulta negativa en la mayoría de los casos si el lactante no tiene sintomatología respiratoria (2).

## **Bacteriemia oculta**

La BO es una entidad clínica que, a pesar de haber sido descrita por primera vez hace tan sólo unas décadas atrás, se ha convertido en un tema de gran controversia en el ámbito pediátrico. Su enfoque y tratamiento constituyen un desafío para el personal de salud, que debe tener como principal objetivo una intervención oportuna que permita una disminución importante en la morbimortalidad de nuestra población infantil (15).

Se define como BO a la presencia de una bacteria en sangre en un niño febril previamente sano, que luce “bien”, y cuyas condiciones clínicas permiten tratarlo en forma ambulatoria en la mayoría de los pacientes. La frecuencia de ésta enfermedad está en un 1.5-2.3% (1.9 IC 95%) de los niños entre 3-36 meses con fiebre sin foco aparente (4). Otra serie reporta que un 5% de los niños con FSF presentan una BO (3).

### ***Etiología***

En los años 60 se reportaron algunos casos de bacteriemia oculta en niños, en los cuales se observó un patrón común: fiebre, enfermedad no detectada clínicamente y leucocitosis; en estos tiempos el *S. pneumoniae* fue aislado en los hemocultivos de esos pacientes. La primera publicación que reporta niños febriles con enfermedad “criptogénica”, causadas por neumococo, apareció en 1967, y es en 1970 cuando se introdujo el término bacteriemia oculta en un estudio de 12 pacientes con igual clínica (3).

La mayoría de los patógenos causantes de bacteriemia oculta en niños son organismos encapsulados, donde predominan el *S. pneumoniae* y *H.*

*influenzae* tipo b.; esto es particularmente cierto para la bacteriemia oculta, en las cuales el neumococo es siempre el agente causal predominante (70%), seguido en frecuencia por Hib (20%), *S. no typhis* (5%) y, *N. meningitidis* (5%). La introducción y cumplimiento de la vacuna conjugada anti *H. influenzae* tipo b tiene un gran impacto en el descenso de enfermedades producidas por dichos agentes causales. Otros agentes etiológicos encontrados aunque menos frecuentes son *S. áureos*, *S. pyogenes*, *M. catarralis* y *K. kingae*. En lactantes menores de tres meses de edad los microorganismos responsables de bacteriemia son *L. monocytogenes*, *S. hemolítico* del grupo B, *E. coli*, *N. meningitidis*, *Enterococos*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tipo b y *S. aureus* (3).

### **Diagnóstico**

Muchos de los estudios diagnósticos a favor de la evaluación de los niños con fiebre sin foco se dirigen a la exclusión de la presencia de bacteriemia. El fracaso en la detección de niños con bacteriemia los expone a las secuelas potencialmente nocivas de una bacteriemia no diagnosticada y no tratada. Numerosos estudios sugieren una evaluación cuidadosa del aspecto y de la conducta del niño que pueda ayudar a seleccionar a un subgrupo de niños que parecen estar bien y cuyo riesgo de bacteriemia o de una enfermedad bacteriana grave no es despreciable (3).

Strait et al., establecen que en lactantes febriles de 0 a 36 meses el mejor predictor de bacteriemia oculta es la combinación de valores de IL6 y el conteo absoluto de neutrófilos y bandas (CAN) con una sensibilidad de 100%, especificidad de 78%, valor predictivo positivo de 10.4 y valor predictivo negativo de 100%. Liu et al., plantean que la observación del hallazgo

combinado de vacuolización y granulaciones tóxicas tienen un mayor valor predictivo positivo (76%) para bacteriemia (3).

La VSG en un valor mayor de 30mm/h, es otro indicador de respuesta inflamatoria aguda con una sensibilidad de 75 %. En un estudio en el que se comparó la VSG y PCR como indicadores de bacteriemia se indicó una sensibilidad de 89 % para un valor de PCR de 3.5mg/dl o más y del 80 % para una velocidad de sedimentación de 55 o más (3).

Para diagnóstico de bacteriemia oculta existen algunas pruebas específicas, entre ellas se encuentra el hemocultivo que es la prueba de oro en la identificación de bacteriemia. Su desventaja es que no es 100 % sensible o específica, ya que a través de esta prueba no se identifican todas las bacteriemias en niños. El crecimiento bacteriano usualmente se observa en 24 a 48h de su siembra por lo que el hemocultivo no es un examen de ayuda en el manejo inicial de pacientes con sospecha de bacteriemia oculta. En un estudio de 30 niños febriles con bacteriemia y aislamiento por hemocultivo de agentes patógenos, la garantía de la enfermedad fue mayor en quienes se tomó mayor cantidad de muestra para hemocultivo (6cc) que en los que se tomó una muestra menor (2cc) con informes positivos de 83 % contra 60 %, respectivamente.

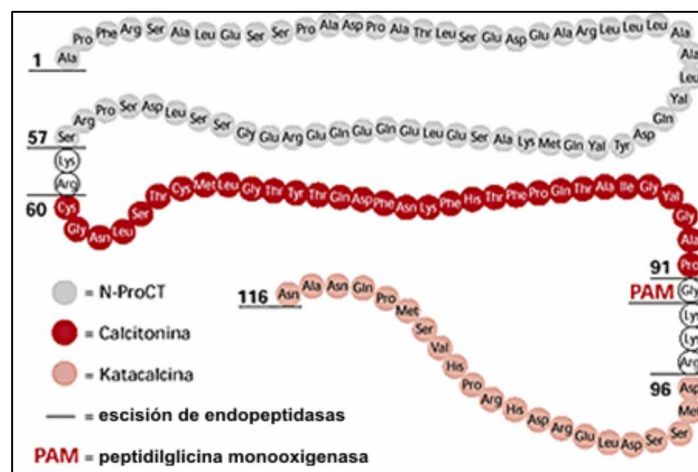
### **Procalcitonina, síntesis, características bioquímicas y fisiológicas**

La PCT es una proteína, precursora de calcitonina, tiene 116 aminoácidos (AA) y su peso molecular es de 14 kDa. Figura N°1(16).

El proceso de transcripción de esta proteína ocurre después de la transcripción del gen CALC-1 y el RNNA que codifica una proteína de 16kDa con 141 aminoácido (AA) llamada pre-procalcitonina, ésta se separa de la molécula en el retículo endoplásmico después de una secuencia de transducción de señales originan la PCTT. Ésta a su vez es precursora de tres moléculas distintas: calcitonina (32 AA), katalcalcina (21 AA) y amino-procalcitonina (57 AA). Las moléculas son producto de la protólisis intracelular, regulada por la enzima convertasa en las células C de la tiroides; en condiciones metabólicas normales se encuentran en células neuroendócrinas del pulmón y páncreas y en individuos sanos su concentración es indetectable, ya que se sintetiza en poca cantidad; sin embargo, en la sepsis se produce gran cantidad en casi todos los tejidos, por lo que aumenta significativamente en la sangre(16).

Su introducción es rápida detectándose de dos a tres horas después de un estímulo infeccioso, con pico a las seis horas y tienen una vida media de 24 a 25 horas. Se le considera como un marcador de infección grave en adultos y niños, con resultados clínicos prometedores(16).

**Figura 1. Estructura de la Procalcitonina.**



Fuente: Prat, C., Domínguez, J., Procalcitonina marcadores de infección, 2004. Pág. 40.

A diferencia de otras causas de inflamación de los tejidos, las endotoxinas activan procesos de fosforilación, que son responsables de la incapacidad de la convertasa para la proteólisis de la PCT. Es así como se explica su presencia e integra en la sangre, en casos con infecciones y por esto, que las células C de la tiroides no se consideran una fuente de liberación, en tanto que las células de órganos como el hígado (macrófagos, monocitos) participan en la síntesis y liberación de la CPT como respuesta a la infección por bacterias(16).

Una concentración alta de PCT en personas tiroidectomizadas indica que es poco probable que su origen sea tiroideo y además su concentración en sujetos sanos es < 0.5ng/ml; por otra parte, el hecho de que su concentración aumente hasta 10.000 veces en los casos con infección bacteriana, parecen apoyar esta hipótesis; además el incremento en su concentración ocurre después de IL-6 y antes de la PCR. Es también conveniente resaltar que la mayor parte de estudios en adultos, niños y neonatos, han mostrado mayor especificidad de PCT con respecto a la PCR en las infecciones bacterianas. Sin embargo, hay un pico de PCT en el primer día de vida: de unos 4ng/ml que sugiere la necesidad de conocer el umbral de la concentración sanguínea en función de la edad del niño recién nacido (16).

Se informa, en varios estudios, que los neonatos y los niños con meningitis bacteriana tienen concentraciones medias de PCT de 50 ng/ml (5-110ng/ml) y los pacientes afectados por meningitis viral tienen concentraciones de 0.32ng/ml (0-1.7ng/ml)(16).

En pacientes sanos la inyección de endotoxinas bacterianas en pequeñas cantidades, provocan una elevación de la PCT a las 2-3 horas de la

administración, los niveles se elevan rápidamente alcanzando una meseta a las 6-12 horas y permaneciendo elevadas hasta 48 horas, con una vida media entre 20 a 24 horas. Los niveles que encontremos dependerán pues del tiempo, de la vida media y de la nueva producción en caso de mantenerse el estímulo (9).

A diferencia de la PCR, los niveles de PCT se elevan precozmente (Cuadro N°3), entre las 3-6 horas desde el estímulo infeccioso, con una vida media entre 25- 30 horas. La magnitud de la elevación tiene relación con la gravedad del proceso, y sus niveles en el tiempo tienen valor evolutivo. Durante el parto, se observa elevación de sus niveles, por lo que en el neonato solo es valorable a partir del quinto día de vida. Resulta muy útil en el diagnóstico de sepsis neonatal tardía. Además, presenta algunas ventajas respecto a PCR: discrimina mejor la meningitis, no se afecta en procesos víricos ni inflamatorios no bacterianos y en estos puede identificar una posible complicación bacteriana, en caso de infección se normaliza antes que otros reactantes. Niveles de PCT superiores a 2 ng/ml indican infección bacteriana severa, si su elevación persiste es indicativo de mala respuesta al tratamiento. Su sensibilidad es similar, incluso superior a la PCR, pero la especificidad es sin duda superior. En pacientes entre 1-36 meses, valores superiores a 0,5 ng/ml discriminan entre infecciones bacterianas y víricas (sensibilidad 91,3 por ciento y especificidad 93,5 por ciento). Un estudio pediátrico realizado en urgencias (Fernández, 2001), la PCT mostró una sensibilidad de 95.5% y especificidad de 94% para el diagnóstico de IBPG (13).

**Cuadro 3. Características de la Procalcitonina.**

Características de la procalcitonina	
Situación	Valor (ng/ml)
Normal	< 0,5
Infección local	< 2
Bacteriemia	>2
Infección bacteriana grave	20 – 1.000

Quemaduras y traumatismos	5 – 20
Conectivopatías	< 1

Fuente: García, S., Rubio, M., Síndrome febril en el niño (I), 2007, Pág. 59.

### ***Procalcitonina en enfermedades invasivas graves***

La PCT se ha convertido en un marcador de primer orden en el diagnóstico de enfermedad invasiva grave, *meningitis*, *sepsis*, *bacteriemia*, con mejor sensibilidad y más rápido ascenso que la PCR, fórmula leucocitaria y recuento absoluto de neutrófilos o interleucinas. Todo ello podría conllevar algunos cambios en la estrategia ante un niño con fiebre sin foco y/o ante diagnósticos inciertos y potencialmente graves, a las que se asisten todos los días en la consulta, en la urgencia extra hospitalaria y hospitalaria. Aunque con un reducido número de casos, existen trabajos en los que con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 100% diferencia en los niños de 1 mes a 14 años entre la meningitis de etiología purulenta de las de etiología vírica y de los controles normales, para un punto de corte óptimo de 0,5 ng/ml<sup>3</sup> (9).

Valdez (2011), menciona estudios acerca del comportamiento de PCT en los niños con fiebre como marcador de infección bacteriana grave, en contraste con los marcadores y mediciones clínicas bien conocidas en neonatos y lactantes con fiebre y sin foco identificable de un proceso infeccioso. Estos estudios realizados en Servicios de Urgencias Hospitalarios, reportan que entre 124 niños estudiados hubo 28 (23%) que tuvieron un infección bacteriana grave (cuatro con bacteriemia, 19 con pielonefritis, 5 con neumonía lobar) y 13 con infecciones focales (7 con cistitis, 4 con otitis media aguda, 1 con adenitis y 1 con gastroenteritis por *Campylobacter*) y 83 tuvieron infecciones virales, en ellos la PCT junto con PCR, el primero mostró ser un mejor marcador del diagnóstico superando la valoración clínica, la fórmula blanca y las interleucinas, fue aún mejor el rendimiento de PCT que PCR: con



una S de 93%(77-99) y una E de 78% (69-86), con punto de corte óptimo de PCT de 0.9 ng/ml, en el diagnóstico de la enfermedad infecciosa bacteriana grave, sobre todo en los niños menores de 12 meses (16).

### ***Utilidad de la PCT en infección urinaria***

Pascual (2009), Escobar (2011) y Valdez (2011), mencionan un estudio en el que se investigó 80 niños en edades comprendidas entre un mes y 16 años, ingresados al Hospital Universitario de Ginebra con diagnóstico clínico de probable pielonefritis aguda (confirmada por cultivo bacteriológico) y todos con estudio de gammagrafía con tecnecio 99 ácido M-dimercaptosuccínico (DMSA), como referencia, para comprobar la afección renal en los cinco siguientes días de su ingreso, se permitió conocer lo siguiente: en 57 de los 80 niños la prueba inicial fue positiva, pero el diagnóstico de pielonefritis se consideró únicamente en aquéllos con lesiones que se consideraron parcial o totalmente reversibles, en un segundo estudio DMSA y tras el tratamiento instituido (en 37 de 50 pacientes) para diferenciar entre las lesiones agudas y lesiones previas. Fue así que la comparación se hizo entre 23 niños con DMSA negativa (infección de orina baja) y 37 con DMSA positiva y reversible (pielonefritis aguda), considerando como punto de corte  $> 0.6$  ng/mL para la PCT (con sensibilidad de 70.3% y especificidad de 82,6%) en tanto que para una PCR mayor de 10 mg/ mL la sensibilidad fue de 100% y la especificidad fue de 26.1%. Al ir comparando la gravedad de la afectación renal en el DMSA se encontró una alta correlación con un incremento de la PCT y lesiones renales de moderadas a severas ( $p < 0.0001$ ), pero una pobre correlación con PCR, así mismo no hubo correlación alguna de ningún parámetro con la presencia de reflujo vesicoureteral, en estudios posteriores de cistouretrografía miccional seriada (CUMS). Fue así que los autores concluyeron que, si bien con la PCR elevada ( $> 10$  mg/dL) no se escapa ningún caso de pielonefritis (sensibilidad de 100%), por su baja especificidad, se haría

un diagnóstico erróneo en muchos enfermos. Es así como la PCT parecería mejor, por su mayor especificidad, pero por su sensibilidad de 70.3% no se haría el diagnóstico en 30% de los niños con pielonefritis aunque en ninguno en los que la afectación renal fuese moderada o grave. Concluyen que ante un paciente con sospecha de ITU febril en la población de lactante, con una PCT menor de 0,5 ng/mL, se podría hacer un manejo ambulatorio con seguimiento estricto, no se vería la necesidad de estudios adicionales, como hemograma, PCR, ni gammagrafía DMSA, que no aportarían información adicional que cambiase alguna conducta, solo se realizaría el urocultivo como prueba de oro para el diagnóstico de ITU (7), (16) y (17).

Coy (2011) en su estudio que consiste en una revisión sistemática del uso de la PCT en niños y su capacidad de predicción de infecciones bacterianas severas, realiza la búsqueda de literatura médica en las principales bases de datos, y encuentra que todavía no existe suficiente evidencia para que la PCT sea tomado como predictor único de sepsis, pero debe ser tomado dentro de una valoración clínica y paraclínica completa y que no existe suficiente evidencia de un uso sistemático dentro de las instituciones de salud, debido a que hace falta más estudios que evalúen su costo-efectividad e impacto en la comunidad. La especificidad y sensibilidad de la PCT asociada a un diagnóstico de infección bacteriana severa es suficientemente buena, pero variable de acuerdo al comportamiento epidemiológico de la región y de donde proviene la población a estudio, junto con el foco y agente microbiano asociado a la enfermedad. El punto de corte más recomendado en todos los estudios de acuerdo al área resultante de la curva de ROC fue 0,5 ng/ml medido por prueba semicuantitativa (18).

## **Infección del tracto urinario**

El término *infección del tracto urinario (ITU)* incluye un grupo heterogéneo de condiciones con etiologías diferentes, que tienen por denominador común la presencia de gérmenes en el tracto urinario, cuando este es habitualmente estéril, asociada a sintomatología clínica variable (19).

Gonzalo de Liria (2008) menciona que la infección del tracto urinario (ITU) es un problema frecuente, con una prevalencia de cerca del 2 al 5% en la infancia y alrededor del 5-8% de niños y niñas menores de 2 años con fiebre sin foco tienen una ITU (20).

La dificultad diagnóstica de las ITU en los niños radica en que con frecuencia no se acompañan de síntomas urinarios orientativos, puede presentarse como un proceso febril sin foco aparente, o incluso cursar sin ninguna clínica (infección latente) (21).

### ***Epidemiología de ITU***

Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica (2011), refiere que la ITU constituye una de las infecciones bacterianas que se observan con mayor frecuencia en el lactante y en el niño de corta edad. Su incidencia está influenciada por la edad y el sexo, difícil de estimar, ya que los estudios epidemiológicos existentes son muy heterogéneos, en la metodología utilizada para la recogida de las muestras de orina y sobre todo en la sintomatología inespecífica, que hace que en ocasiones la ITU pase desapercibida (19).

La infección de vías urinarias es uno de los focos que con frecuencia se encuentra en los lactantes febriles, por este motivo es que la primera prueba que se realiza es para detectar infección de vías urinarias, ya sea mediante tirillas reactivas o análisis fisicoquímico del sedimento urinario (22).

### ***Pruebas de ayuda diagnóstica***

En espera de los resultados del urocultivo, la orina recolectada en buenas condiciones puede analizarse mediante tiras reactivas (reacciones químicas con cambio de color) y examen microscópico. Una prueba de nitritos positiva indica que hay bacteriuria con elevada especificidad (98%) y moderada sensibilidad (50%). La prueba de la esterasa leucocitaria es bastante específica (80%) y sensible (85%) para la detección de leucocituria. El estudio microscópico de la orina también es útil para buscar leucocitos y bacterias. El análisis combinado mediante tira reactiva y estudio microscópico permite alcanzar una sensibilidad del 99-100% (leucocituria o nutrituria o bacteriuria) con una especificidad del 70-80%(20).

### ***Análisis de orina***

*Sedimento de orina:* Dada la alta prevalencia de ITU en niños de entre 2 y 24 meses de edad, la realización de sedimento de orina y urocultivo está indicada en las siguientes circunstancias: fiebre  $>39^{\circ}\text{C}$  de una duración  $>2$  días sin foco aparente en niñas  $<24$  meses y en niños  $<6-12$  meses; y en niños con antecedentes de uropatía. Un sedimento de orina patológico ( $>10$  leucocitos/campo, presencia de nitritos o presencia de gérmenes en la tinción de Gram) obliga a iniciar antibioticoterapia, hasta la confirmación diagnóstica mediante urocultivo (5).

*Tira reactiva:* Es el método más útil y barato para la detección de ITU. El parámetro más específico son los nitritos, aunque con menor sensibilidad que los leucocitos. Excepto la tinción con Gram o el examen de la orina en fresco, el sedimento urinario no aporta más ventajas para la detección de ITU que la tira reactiva. No obstante puede existir una ITU en niños con sedimento urinario y tira reactiva normales, sobre todo en los menores de 6 meses (12).

### ***Urocultivo***

El urocultivo es obligado dado que la infección urinaria es la infección bacteriana que más a menudo se presenta como FSF (5-6%), tanto en niños (en ellos la máxima incidencia es por debajo de los 6 meses) como en niñas (la incidencia a partir de los 6 meses es más alta que en los varones) (6). Es fundamental que la técnica de recogida de la orina sea con el método más estéril posible (punción suprapúbica, sondaje uretral, micción espontánea media) (12).

En la población pediátrica de 0-24 meses de edad, la presencia de fiebre > 39°C durante más de 48 horas, sin foco aparente de fiebre, es la manifestación clínica más útil para identificar una ITU (CPP 4,0; IC95% 1,2 a 13,0). En la población pediátrica de menos de 24 meses de edad con fiebre sin foco, se recomienda realizar un análisis de orina para descartar ITU (19).

## **5. FORMULACION DE HIPÓTESIS**

### **Hipótesis nula**

Un valor de procalcitonina  $> 2$  ng/ml no es un predictor de bacteriemia en lactantes febriles con uroanálisis patológico, ingresados en el Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”, durante enero a diciembre 2014.

### **Hipótesis alterna**

Un valor de procalcitonina  $> 2$  ng/ml es un predictor de bacteriemia en lactantes febriles con uroanálisis patológico, ingresados en el Hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”, durante enero a diciembre 2014.

## **6. MÉTODOS**

### **Justificación de la elección del método**

La presente investigación es, según la intervención del investigador de tipo observacional, debido a que las variables del estudio no han sido manipuladas; según la planificación de la toma de los datos de tipo retrospectivo; según el número de ocasiones que se mide la variable de estudio, de tipo transversal y según el resultado de las variables que permiten un análisis más sofisticado y verificación de hipótesis es de tipo analítico. El nivel en que se realiza la investigación es de tipo relacional.

## **7. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

Se trata de un estudio de cohorte histórico, ya que la exposición como la enfermedad se produjo antes de iniciar el estudio, por lo que las variables se tomaron de datos ya existentes.

### **Criterios y procedimientos de selección de la muestra o participantes del estudio**

#### ***Criterios de inclusión***

- Lactante febril entre 30 días y 11 meses y 29 días de edad, sin foco evidente al examen físico, con examen general de orina tomado con sondaje vesical con técnica de asepsia y antisepsia.

- Se considera examen de orina patológico cuando el resultado presente: nitritos positivo y/o leucocitos >10 células por campo y/o bacterias positivo.
- Que tenga determinación de PCT al ingreso.
- Que tenga muestra de urocultivo.
- Que tenga muestra de dos hemocultivos al ingreso hospitalario.

### ***Criterios de exclusión***

- Neonato febril.
- Lactante febril mayor a 1 año de edad

Basados en el número de lactantes menores de año de edad y mayores de 1 mes de edad con fiebre que tuvieron un uroanálisis patológico ingresados en el año 2013, en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, que fue de 119 pacientes, se calcula la muestra estimada a estudiar, que según la calculadora electrónica de tamaño de muestra tomada de la página de internet ([es.gmi-mr.com/solutions/sample-size-calculator.php](http://es.gmi-mr.com/solutions/sample-size-calculator.php)), corresponde a 91 pacientes.

### **Procedimiento de recolección de la muestra**

Los datos se recogieron en el Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde en base a la revisión de historias clínicas de su sistema informático SERVINTE, durante enero a diciembre de 2014 de lactantes menores de 1 año y mayores de 1 mes que ingresaron con fiebre sin foco evidente al examen físico y que cumplieron los criterios de inclusión. Se integró al estudio a los que presentaron un uro análisis patológico, determinado por la presencia de nitritos



positivo, leucocitos/piocitos mayor a 10 células o bacterias positivo. En base a estos datos se los agrupó en dos grupos: los que presentaron un valor de PCT > 2ng/ml y el otro grupo los que presentaron un valor de PCT <2ng/ml. De cada grupo se buscó los resultados de HMC como prueba de oro para determinar bacteriemia y comparar los resultados.

### Técnicas de recolección de información

La información se recopiló mediante la observación de las variables estudiadas una hoja de datos realizada en Excel (Anexo 1).

### Técnicas de análisis estadístico

Las técnicas que se emplearon para el análisis estadístico fueron: riesgo relativo (RR), sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), para la valoración estadística de las variables se empleó Chi cuadrado y valor de p con un intervalo de confianza (IC) de 95%; el cálculo de estas medidas se realizó mediante la esquematización de las variables en una tabla 2 x 2 (23).

		Exposición		
		Si	No	
Evento	Si	a	b	=n
	No	c	d	

En donde un resultado de RR mayor a 1 indica la fuerza de la asociación entre el factor de exposición y la enfermedad, en otras palabras se considerará como factor de riesgo para la aparición de la enfermedad (23).

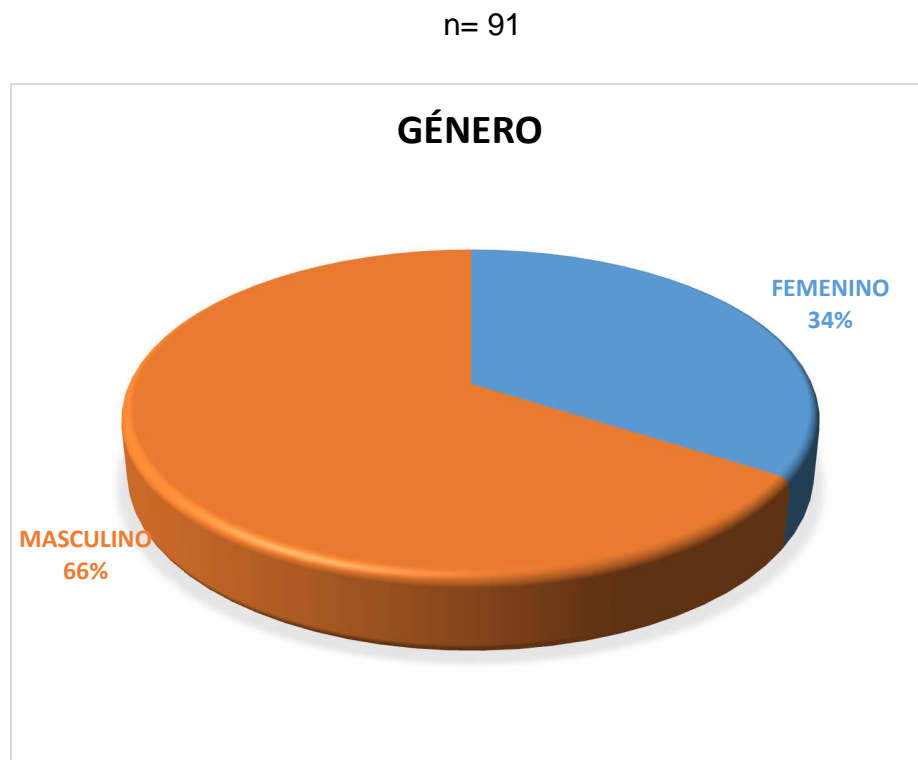
## 8. VARIABLES

### Operacionalización de variables

VARIABLE	INDICADOR	UNIDADES O CATEGORÍAS	TIPO
<i>Variable dependiente, de respuesta o de supervisión</i>			
<b>Bacteriemia</b>	Hemocultivo	Positivo Negativo	Nominal
<b>PCT</b>	Procalcitonina	Procalcitonina < 2ng/ml Procalcitonina > 2ng/ml	Nominal
<b>Urocultivo</b>	Urocultivo	Positivo Negativo	Nominal
<b>Sexo</b>	Género	Masculino Femenino	Nominal
<i>Variables independientes, predictivas o asociadas</i>			
<b>Uroanálisis patológico</b>	Examen de orina	Nitritos positivo y/o Leucocitos > 10 células y/o Bacterias positivo	Nominal
<b>Lactante febril</b>	Temperatura axilar	Temperatura > 38°C	Cuantitativa discreta

## 9. PRESENTACION DE RESULTADOS

**Grafico 1. Numero de lactantes febriles menores de 1 año con uroanálisis patológico, ingresados al Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, enero a diciembre 2014, distribuidos por género.**



Fuente: Datos estadísticos de HRGE  
Autor: Ana Lucía Yaguache Hernández

**Interpretación:** Este gráfico demuestra que el mayor porcentaje de lactantes febriles ingresados con uroanálisis patológico corresponde al sexo masculino.

**Grafico 2. Porcentaje de nitritos encontrados en el uroanálisis de lactantes febriles menores de 1 año, ingresados al Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, enero a diciembre 2014.**

n= 91

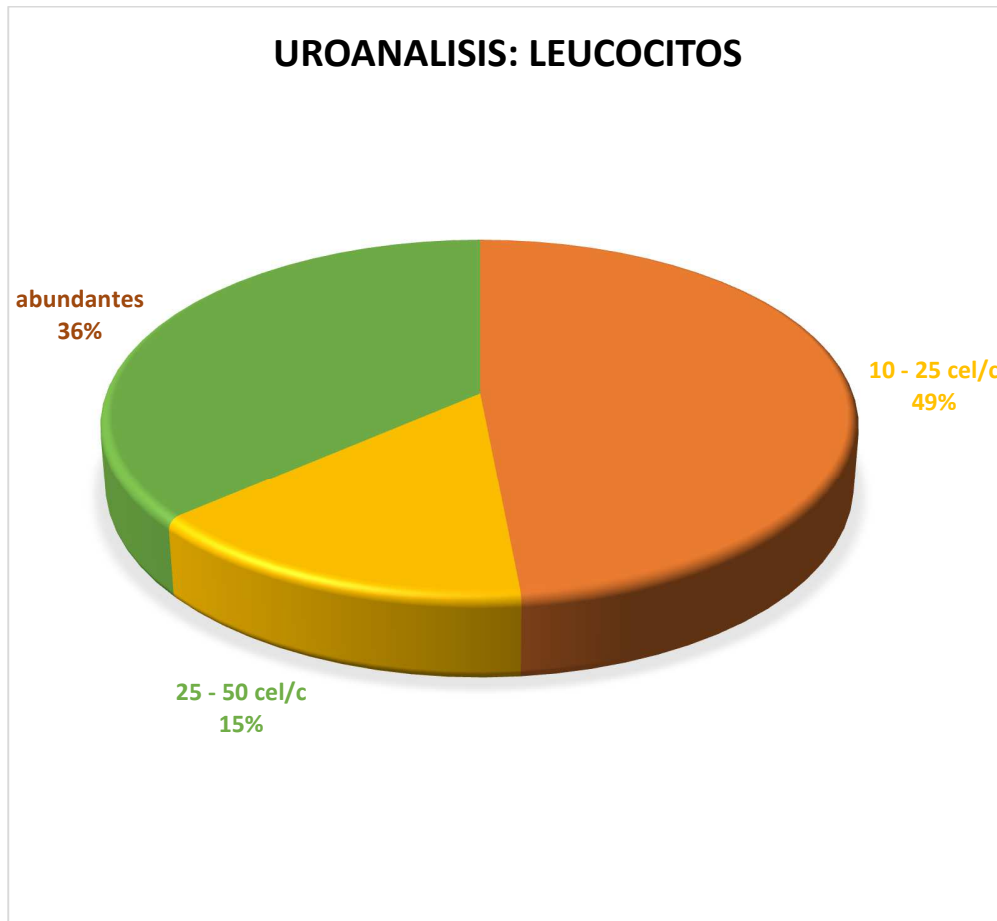


Fuente: Datos estadísticos de HRGE  
Autor: Ana Lucía Yaguache Hernández

**Interpretación:** Los nitritos positivos se encontraron en menor porcentaje en contraste con los nitritos negativos que representan el mayor porcentaje.

**Grafico 3. Porcentaje de Leucocitos en el uroanálisis de lactantes febriles menores de 1 año, ingresados al Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, enero a diciembre 2014.**

n= 91

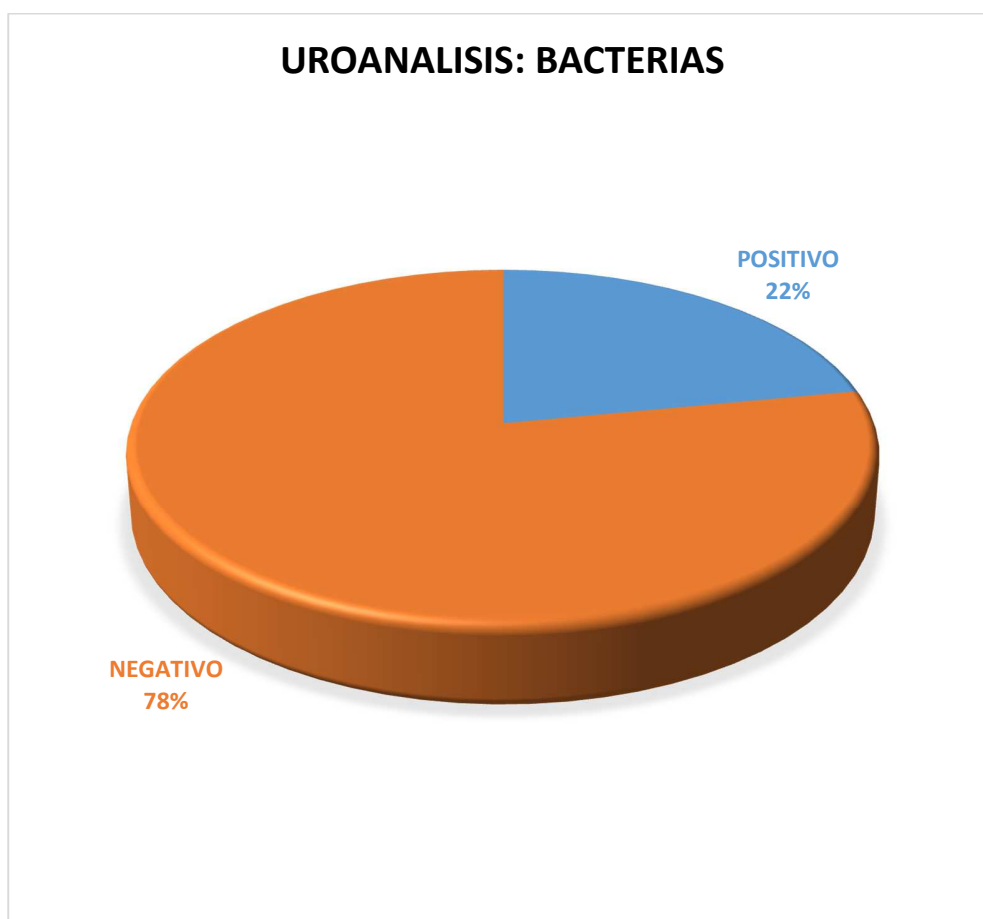


Fuente: Datos estadísticos de HRGE  
Autor: Ana Lucía Yaguache Hernández

**Interpretación:** El mayor porcentaje de leucocitos encontrados fue de 10 a 25 cel./c, seguido por un porcentaje importante de leucocitos abundantes.

**Grafico 4. Porcentaje de picitos en el uroanálisis de lactantes febriles menores de 1 año, ingresados al Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, enero a diciembre 2014.**

n= 91

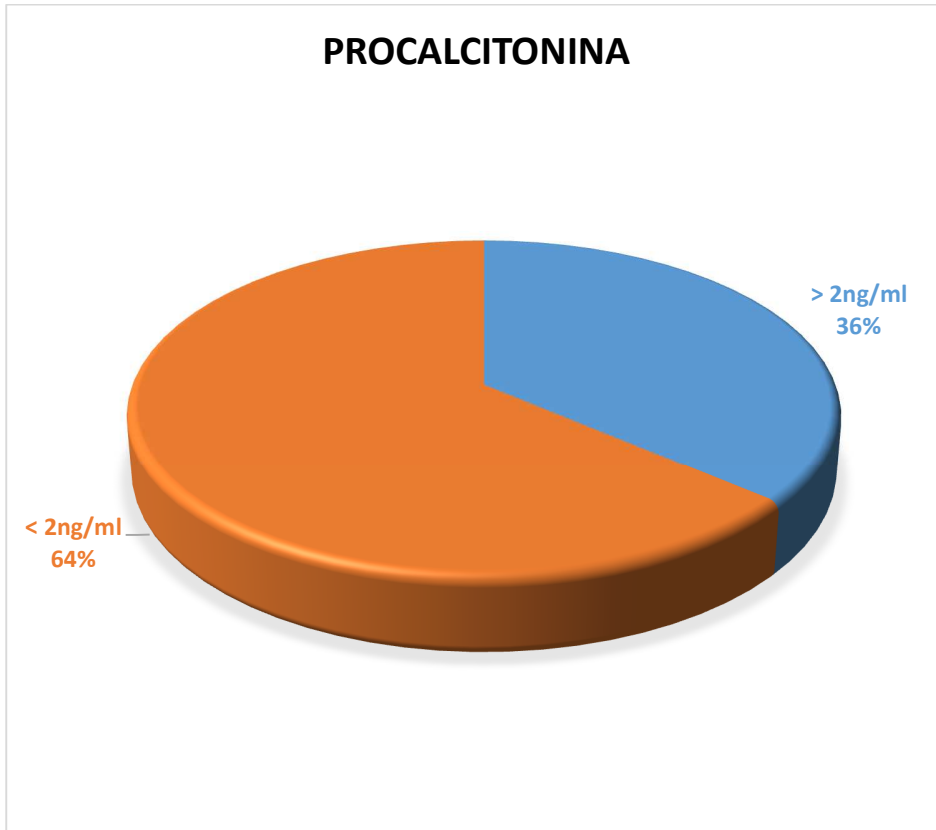


Fuente: Datos estadísticos de HRGE  
Autor: Ana Lucía Yaguache Hernández

**Interpretación:** No se encontró bacterias en un 78% de los uroanálisis.

**Grafico 5. Procalcitonina en los lactantes febriles menores de 1 año, ingresados al Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, enero a diciembre 2014.**

n= 91



Fuente: Datos estadísticos de HRGE  
Autor: Ana Lucía Yaguache Hernández

**Interpretación:** Se encontró que el mayor porcentaje de los lactantes febriles presentaron un valor de PCT < 2ng/ml.

**Grafico 6. Porcentaje de Urocultivos en los lactantes febriles menores de 1 año, ingresados al Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, enero a diciembre 2014.**

n= 91



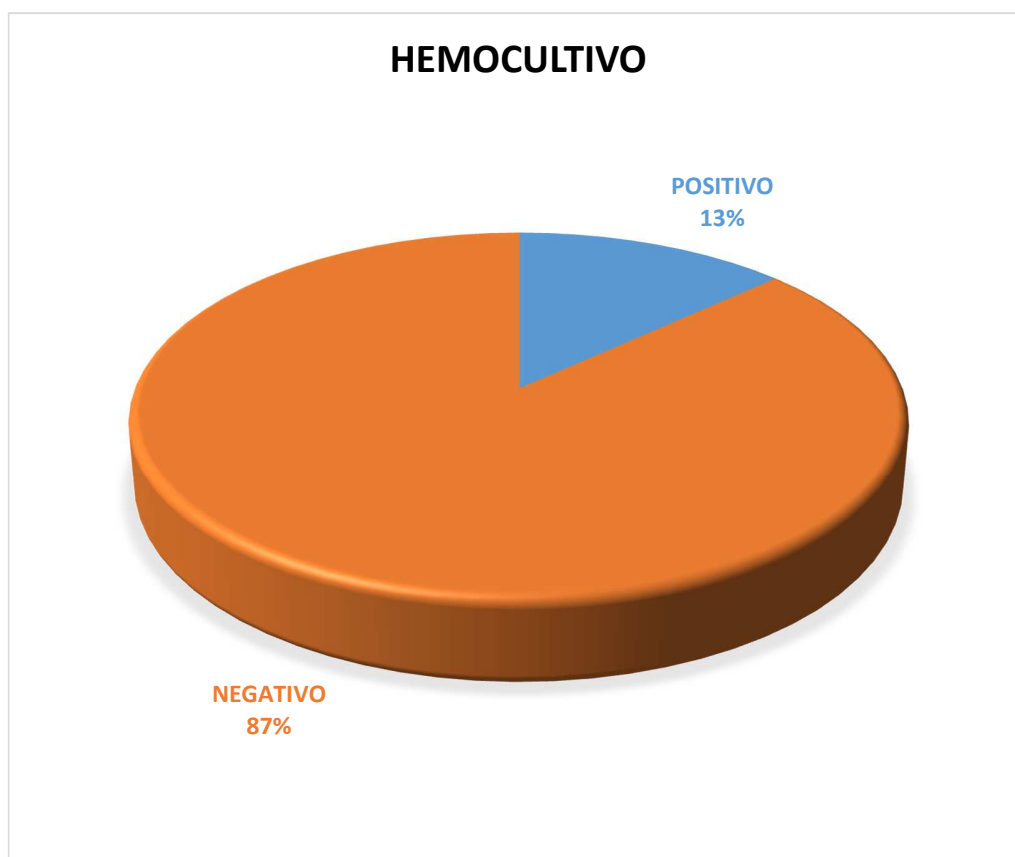
Fuente: Datos estadísticos de HRGE  
Autor: Ana Lucía Yaguache Hernández

**Interpretación:** Se encontró que el mayor porcentaje de lactantes febriles con uroanálisis patológico presentó urocultivos negativos (68%).



**Grafico 7. Porcentaje de Hemocultivos en los lactantes febriles menores de 1 año, ingresados al Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, enero a diciembre 2014.**

n= 91



Fuente: Datos estadísticos de HRGE  
Autor: Ana Lucía Yaguache Hernández

**Interpretación:** Se encontró que tan solo el 13% de los lactantes febriles con uroanálisis patológico presentaron hemocultivo positivo en contraste con el mayor porcentaje de hemocultivos negativos.

**Tabla 1. Relación entre PCT y Bacteriemia en los lactantes febriles menores de 1 año con uroanálisis patológico, ingresados al Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, enero a diciembre 2014.**

n= 91

		PROCALCITONINA		
		>2ng/ml	< 2ng/ml	TOTAL
BACTERIEMIA	Positivo	8	4	12
	Negativo	25	54	79
	TOTAL	33	58	91
Riesgo relativo (RR)		2.107		
Intervalo de Confianza (IC 95%)		1.259 – 3.525		
Chi cuadrado		5.528		
Valor P		0.019		
Sensibilidad (S)		66.6%		
Especificidad (E)		68.3%		
Valor Predictivo Positivo (VPP)		24.24%		
Valor Predictivo Negativo (VPN)		93.1%		

Fuente: Datos estadísticos de HRGE  
 Autor: Ana Lucía Yaguache Hernández

**Interpretación:** De las 91 muestras que formaron el estudio, en 12 se confirmó bacteriemia (13.1%), de los cuales solo 8 muestras tuvieron un valor de PCT >2ng/ml (8.7% del total). Así mismo de los 79 muestras que no desarrollaron bacteriemia, 25 presentaron un valor de PCT >2ng/ml. Se midió el Riesgo Relativo (RR) entre la variable PCT >2ng/ml y bacteriemia positivo, obteniéndose un RR de 2.1, con un IC 95% de 1.259 – 3.525, que indica un riesgo de 2.1 veces más para desarrollar bacteriemia con un valor de PCT >2ng/ml. Se obtuvo el Chi cuadrado con un resultado de 5.528 y valor P de 0.019, lo que indica una asociación estadística significativa entre las variables.

La sensibilidad de la PCT >2ng/ml para detectar bacteriemia en lactantes febriles fue del 66.66% y la especificidad del 68.3%; esto significa que la PCT fue > 2ng/ml en el 66.66% de los lactantes febriles con bacteriemia y la PCT fue < 2ng/ml en el 68.3% de los lactantes febriles que no desarrollaron

bacteriemia. El VPP es en este caso del 24.24% y VPN del 93.1%; significa que 24.4% de los lactantes febriles con PCT >2ng/ml se confirmó la presencia de bacteriemia, mientras que de los lactantes febriles con PCT < 2ng/ml un 93.1% estuvieron efectivamente sin bacteriemia.

**Tabla 2. Relación entre PCT y Urocultivos en los lactantes febriles menores de 1 año con uroanálisis patológico, ingresados al Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, enero a diciembre 2014.**

n= 91

		PROCALCITONINA		
		>2ng/ml	<2ng/ml	TOTAL
UROCULTIVO	Positivo	12	17	29
	Negativo	21	41	62
	TOTAL	33	58	91
Riesgo relativo (RR)		1.22		
Intervalo de Confianza (IC 95%)		0.701 – 2.129		
Chi cuadrado		0.482		
Valor de P		0.488		
Sensibilidad (S)		41.3%		
Especificidad (E)		66.12%		
Valor Predictivo Positivo (VPP)		36.36%		
Valor Predictivo Negativo (VPN)		70.68%		

Fuente: Datos estadísticos de HRGE  
 Autor: Ana Lucía Yaguache Hernández

**Interpretación:** De las 91 muestras que formaron el estudio, 29 tuvieron urocultivos positivos (31.8%), de los cuales 12 muestras tuvieron un valor de PCT >2ng/ml (13.1%). Se midió el Riesgo Relativo (RR) entre la variable PCT >2ng/ml y urocultivo positivo, obteniéndose un RR de 1.2, con un IC 95% de 0.701 – 2.129, que indica un riesgo de 1.2 veces más para presentar urocultivo positivo con un valor de PCT >2ng/ml. Se obtuvo el Chi cuadrado con un resultado de 0.482 y valor P de 0.488, lo que indica que no hay una asociación estadística significativa entre las variables.

La sensibilidad de la PCT >2ng/ml para detectar urocultivos positivos en lactantes febriles fue del 41.3% y la especificidad del 66.12%, esto significa que la PCT fue > 2ng/ml en el 41.3% de los lactantes febriles con urocultivos positivos y que la PCT fue < 2ng/ml en el 66.12% de los lactantes febriles que presentaron urocultivos negativos. El VPP del 36.36% y VPN del 70.68% significa que 36.36% de los lactantes febriles con PCT >2ng/ml se confirmó la

presencia de urocultivos positivos, mientras que de los lactantes febriles con PCT < 2ng/ml un 70.68% presentaron realmente urocultivos negativos.

**Tabla 3. Relación Urocultivos y Bacteriemia en los lactantes febriles menores de 1 año con uroanálisis patológico, ingresados al Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde, enero a diciembre 2014.**

n= 91

		UROCULTIVO		
		Positivo	Negativo	TOTAL
BACTERIEMIA	Positivo	6	6	12
	Negativo	23	56	79
	TOTAL	29	62	91
Riesgo relativo (RR)		1.711		
Intervalo de Confianza (IC 95%)		0.886 – 3.330		
Chi cuadrado		2.093		
Valor de P		0.148		
Sensibilidad (S)		50%		
Especificidad (E)		70.8%		
Valor Predictivo Positivo (VPP)		20.68%		
Valor Predictivo Negativo (VPN)		90.32%		

Fuente: Datos estadísticos de HRGE  
 Autor: Ana Lucía Yaguache Hernández

**Interpretación:** De las 91 muestras que formaron el estudio, 12 tuvieron bacteriemia (13.1%), de los cuales 6 muestras tuvieron urocultivo positivo (6.5%). Se midió el Riesgo Relativo (RR) entre la variable urocultivo positivo y bacteriemia, obteniéndose un RR de 1.71, con un IC 95% de 0.886 – 3.330, que indica un riesgo de 1.7 veces para desarrollar bacteriemia con un urocultivo positivo. Se obtuvo el Chi cuadrado con un valor de 2.093 y valor P de 0.148, que indica que no existe asociación estadística significativa.

Se encontró que la sensibilidad del urocultivo positivo para detectar bacteriemia en lactantes febriles fue del 50% y la especificidad del 70.8%, esto significa que el urocultivo fue positivo en el 50% de los lactantes febriles con bacteriemia y que el urocultivo fue negativo en el 70.8% de los lactantes febriles sin bacteriemia. El VPP del 20.68% y VPN del 90.32% significa que

20.68% de los lactantes febriles con urocultivo positivo se confirmó bacteriemia y que de los lactantes febriles con urocultivo negativo el 90.32% ciertamente no tenían bacteriemia.

## 10. DISCUSION

La Bacteriemia oculta es una enfermedad que puede tener un desenlace fatal o dejar secuelas importantes en lactantes febriles si no se identifica tempranamente. El empleo de estudios de laboratorio rápidos y sencillos puede ayudarnos a diagnosticar oportunamente esta patología, y aunque el 1,5 - 2,3% de los niños entre 3 - 36 meses con fiebre sin foco aparente la presenta (2), el costo de atención y tratamiento son cuantificables.

El lactante febril que llega a la consulta de urgencias, en la mayoría de los casos no es posible identificar una causa que justifique su fiebre a pesar de un examen físico minucioso, por ello se emplea pruebas de laboratorio en búsqueda del foco infeccioso.

La infección que con más frecuencia se presenta en el lactante febril sin foco al examen físico, es la infección de vías urinarias, y este es el motivo por el que se eligió para el desarrollo de la presente investigación a los lactantes febriles sin foco al examen físico pero que en los estudios de laboratorio preliminares se encontró un uroanálisis patológico. Por sí sólo, el hallazgo de un uroanálisis patológico no nos indica que el lactante tiene riesgo de bacteriemia, ya que físicamente puede lucir bien. Además tenemos el tiempo en contra al esperar el resultado del hemocultivo que demora entre 48 y 72 horas para conocer su resultado, siendo esta prueba el patrón de oro para el diagnóstico de bacteriemia. Por lo que determinar una prueba de laboratorio que sea rápida además de sensible y específica para predecir bacteriemia en estos lactantes, es lo que motiva este estudio, y a partir de estos resultados sospechar de la enfermedad, tratarla y evitar complicaciones e incluso la muerte.



La revisión bibliográfica menciona que la medición de PCT en suero es útil para el diagnóstico de infección bacteriana sistémica, presentando mayor sensibilidad y especificidad que otros marcadores como PCR y VSG, ya que su elevación es poco específica en infecciones víricas, bacterianas localizadas o enfermedades inflamatorias de origen no infeccioso (8).

En la presente investigación, encontramos que de las 91 muestras de lactantes febriles con uroanálisis patológico 12 (13.1%) presentó un valor de PCT > 2ng/ml y de ellos 8 (8.7%) presentó bacteriemia, con un RR de 2,1 (IC 95%: 1.259 – 3.525) de desarrollar bacteriemia si presentan PCT >2ng/ml, que se demuestra también por la asociación estadística significativa entre las dos variables, de forma que con estos resultados se rechaza la hipótesis nula. A pesar de que en este estudio la PCT >2ng/ml tiene una S de 66.6% y E de 68.3% para predecir bacteriemia en lactantes febriles menores de 1 año con uroanálisis patológico, dichos resultados no son similares a los resultados encontrados en un estudio prospectivo controlado, realizado en Grecia (18), en el que evaluaron las pruebas predictivas de compromiso renal por infección bacteriana en cuadro de IVU en lactantes, en el que concluyen que la PCT sérica tiene una sensibilidad del 89%, especificidad del 97% para predecir pielonefritis en niños con IVU y lo encontraron como mejor marcador que VSG, PCR y conteo de leucocitos, pues la S y E son mejores en este estudio. Así mismo en otra serie, elaborada por Pourakbari y cols., (10) encontraron que la S y E de la PCT fue de 29,3% y 88,7% respectivamente, pero con un punto de corte diferente PCT de 10ng/ml, que al compararlo con Neopterin resultó la PCT ser muy superior para identificar infección bacteriana.

En relación a los urocultivos se encontró que 29 muestras (31.8%) presentaron un resultado positivo y de ellos 12 muestras (13.1%) presentaron PCT >2ng/ml, con un RR 1.22 (IC 95%: 0.701 – 2.129) de presentar urocultivo positivo si el lactante febril menor de 1 año con uroanálisis patológico tiene una

PCT >2ng/ml, sin embargo no se demostró asociación estadística significativa entre las variables.

Se analizó también la relación entre urocultivos positivos y desarrollo de bacteriemia encontrando que 29 muestras que dieron urocultivos positivos (32%), 6 desarrollaron bacteriemia, con un RR de 1.71, (IC 95%: 0.886 – 3.330), sin embargo no se probó asociación estadística significativa, aunque su S y E son bajas, también se encontró que los lactantes febriles con urocultivo negativo el 90.32% realmente no presentaron bacteriemia.

## 11. CONCLUSIONES

En esta investigación se encuentra que la procalcitonina resulta útil como predictor de bacteriemia en los lactantes febriles con uroanálisis patológico, con una asociación estadística significativa.

La procalcitonina, en el presente estudio resultó ser más específica que sensible como predictor de bacteriemia en lactantes febriles con uroanálisis patológico.

Se encontró que la procalcitonina  $> 2\text{ng/ml}$  tiene un bajo valor predictivo positivo para el desarrollo de bacteriemia. Sin embargo su VPN es alto para confirmar que los lactantes febriles con procalcitonina  $< 2\text{ng/ml}$  realmente se encontraron sin riesgo de sepsis y no estaban bacteriemicos

Existe relación entre urocultivos positivos y hemocultivos positivos, sin embargo no hay asociación estadística significativa.

## 12. VALORACION CRITICA DE LA INVESTIGACION

La realización de la presente investigación ha sido importante para observar el comportamiento de este test diagnóstico en la identificación de bacteriemia en lactantes febriles de nuestro medio. Aunque existen muchas causas que justifiquen la fiebre en un lactante, la infección urinaria es la principal causa, dato que se corrobora con la literatura encontrada al respecto y en la observación de estudios realizados en el mismo tipo de población.

Identificar tempranamente el desarrollo de bacteriemia en estos lactantes, es un aporte importante en el abordaje de estos niños, que por su inmadurez inmunológica no presentan evidencia clínica de sepsis

En esta investigación se tomó como punto de corte de procalcitonina al valor de PCT > 2ng/ml para relacionarlo con desarrollo de bacteriemia, en base a la observación y comparación de literatura médica científica que determinan que a partir de este punto un paciente está con alta probabilidad de presentar sepsis.

Los resultados fueron satisfactorios con respecto al riesgo de desarrollar bacteriemia si el lactante febril presenta una PCT > 2ng/ml. Con respecto a la sensibilidad y especificidad de la prueba fueron bastante buenos, pero no se encontró suficiente similitud con estudios internacionales previos cuya sensibilidad, especificidad y valores predictivos fueron superiores. Creo que esta diferencia estuvo marcada por el tamaño de muestra, de mayor proporción que emplearon en dichas investigaciones.

Se sugiere que a partir de estos resultados se continúe con la investigación de este test, que en teoría tiene alta sensibilidad y especificidad para detectar bacteriemia en niños, que se investigue cuál sería el punto de corte que de mejor manera nos oriente hacia la detección de bacteriemia en un paciente que aunque presente fiebre clínicamente luce bien, pero que un porcentaje no despreciable (13.1% según el presente estudio) presentará bacteriemia, sin tener la oportunidad de ser identificado oportunamente.

### 13. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. Ibarra X, Viviani T, Peña A, Cerda J. Síndrome febril y sospecha de infección bacteriana en el niño entre 3 semanas y 36 meses. [Online].; 2008 [cited 2014 septiembre 29. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062008000400006&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062008000400006&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062008000400006>.
2. Londoño C, Ortegón L, Céspedes J. Enfoque diagnóstico del lactante febril y bacteremia oculta. [Online].; 2008 [cited 2014 octubre 12. Available from: [http://www.sccp.com.co/precop/precop/files/modulo6/lactante\\_febril.pdf](http://www.sccp.com.co/precop/precop/files/modulo6/lactante_febril.pdf).
3. Basulto R. Bacteremia oculta en el niño. [Online].; 2007 [cited 2015 mayo 05. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=211117844018>.
4. Covian M, Limón AE, Valenzuela E, Ortiz F, Reyna J. Identificación de bacteremia oculta del lactante utilizando la prueba de Septifast: a propósito de un caso. [Online].; 2013 [cited 2014 septiembre 29. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2014/ei142f.pdf>.
5. Lauces C, Parra C. Fiebre sin foco. [Online].; 2014 [cited 2014 agosto 13. Available from: <http://www.pediatriaintegral.es/numeros-antteriores/publicacion-2014-01/fiebre-sin-foco/>.
6. De Liria GC, Méndez M. Fiebre sin foco. [Online].; 1999 [cited 2014 octubre 12. Available from: [www.aeped.es/sites/default/files/documentos/febresinfoco.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/febresinfoco.pdf).

7. Pascual J, Palanca M, Bermudo F, Jimenez M, Gastón F. Utilidad de dos marcadores biológicos de infección bacteriana en niños menores de 2 años. [Online].; 2009 [cited 2014 septiembre 25. Available from: [www.elsevier.es/LabClin](http://www.elsevier.es/LabClin).
8. Prat C, Dominguez J. PROCALCITONINA Y MARCADORES DE INFECCION. [Online].; 2004 [cited 2014 septiembre 30. Available from:  
[https://www.google.com.ec/?gfe\\_rd=cr&ei=9DBKVZubM4qw8wfasYC4Aw&qws\\_rd=ssl#q=PROCALCITONINA+Y+MARCADORES+DE+INFECCI%C3%93N+](https://www.google.com.ec/?gfe_rd=cr&ei=9DBKVZubM4qw8wfasYC4Aw&qws_rd=ssl#q=PROCALCITONINA+Y+MARCADORES+DE+INFECCI%C3%93N+).
9. Bamonde L, Caamaño B, Alfonso M. La Procalcitonina como marcador de infección. [Online].; 2002 [cited 2014 septiembre 26. Available from: <http://pap.es/files/1116-261-pdf/268.pdf>.
10. Correa J, Gómez J, Posada R. Fundamentos de Pediatría. In Correa J. Infectología y Neumología. Medellín: Cooperacion para Investigaciones Biológicas; 2006.
11. Cruz M. Tratado de Pediatría. In Ergón M, editor. Enfermedades Infecciosas. Aspectos generales. Barcelona: Editorial Océano; 2007. p. 373.
12. Molina J. Fiebre sin foco. [Online].; 2008 [cited 2014 agosto 13. Available from:  
<http://pediawiki.wikispaces.com/file/view/Fiebre+sin+foco.pdf>.
13. García S, Rubio M. Síndrome febril en el niño (I). [Online].; 2007 [cited 2014 septiembre 29. Available from:  
<http://2011.elmedicointeractivo.com/docs/documentos/fiebre.pdf>.

14. Correa J. Fiebre en niños. [Online].; 2001 [cited 2014 agosto 13. Available from: [http://www.scp.com.co/precop/precop\\_files/modulo\\_1\\_vin\\_1/CAPFIEBRE.pdf](http://www.scp.com.co/precop/precop_files/modulo_1_vin_1/CAPFIEBRE.pdf).
  
15. Mejía J, Forero C, Pedraza M, Saavedra M. Fiebre y bacteriemia oculta en niños. [Online]. [cited 2014 agosto 13. Available from: <http://med.javeriana.edu.co/publi/vniversitas/serial/v44n2/0015%20fiebre.pdf>.
  
16. Valdez R, Huerta J. Utilidad de la procalcitonina en niños con infección sistémica. [Online].; 2011 [cited 2014 septiembre 29. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2011/sp115d.pdf>.
  
17. Escobar C. Estudio "Procalcitonina en primer episodio de infección urinaria febril: Una aproximación al riesgo de pielonefritis". [Online].; 2011 [cited 2014 septiembre 29. Available from: <file:///C:/Users/maquina/Desktop/BIBLIO%20PCT/Estudio%20%E2%80%9CProcalcitonina%20en%20primer%20episodio.pdf>.
  
18. Coy A. Uso predictivo de la procalcitonina en infecciones bacterianas severas en niños. [Online].; 2011 [cited 2014 octubre 12. Available from: <http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/2687/40045668-2011.pdf?sequence=2>.
  
19. Grupo de trabajo de la GPC sobre Infección del tracto urinario en la Población Pediátrica. Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. [Online].; 2011 [cited 2014 octubre 20. Available from:



[http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_483\\_ITU\\_poblacion\\_pediatrica\\_I\\_CS\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_483_ITU_poblacion_pediatrica_I_CS_compl.pdf).

20. De Liria G. Infección urinaria. [Online].; 2008 [cited 2014 octubre 10. Available from: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/itu.pdf>.
21. Cruz M. Tratado de Pediatría. In Ergon M, editor. Infecciones del Tracto Urinario. Primera ed. Barcelona: Editorial Océano/Ergon; 2007. p. 1692.
22. Paganini H. Algoritmos en Infectología Pediátrica Ambulatoria, Diagnostico y Tratamiento. 2010th ed.: Edimed; 2010.
23. Canela Soler J, Castellsagué Piqué X. Estudios de Cohortes. [Online]. [cited 2015 05 15.
24. Ibarra GX, Viviani ST, Peña A, Cerda. Síndrome febril y sospecha de infección bacteriana en niños entre 6 semanas y 3 meses. [Online].; 2008 [cited 2014 septiembre 29. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062008000400006&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062008000400006&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062008000400006>.
25. Ibarra X, Viviana T, Peña A, Cerda J. Síndrome febril y sospecha de infección bacteriana en niños entre 6 semanas y 3 meses. [Online].; 2008 [cited 2014 octubre 18. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=s0370-41062008000400006&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=s0370-41062008000400006&script=sci_arttext).

## 14. ANEXOS

### Anexo 1. Hoja de recolección de datos de lactante febril con uroanálisis patológico

**Tesis:**

“PROCALCITONINA COMO PREDICTOR DE BACTERIEMIA EN LACTANTES FEBRILES, CON UROANALISIS PATOLÓGICO, INGRESADOS EN EL HOSPITAL DE NIÑOS “DR. ROBERTO GILBERT ELIZALDE”, ENERO A DICIEMBRE 2014”

Fecha:

Nombre y Apellido:

Historia Clínica:

Edad: meses

Sexo:

#### **UROANALISIS**

**Nitritos:** positivo \_\_\_\_\_ negativo \_\_\_\_\_

**Leucocitos:** 10 – 25cél/c \_\_\_\_\_ 25 – 50cél/c \_\_\_\_\_ abundantes \_\_\_\_\_

**Bacterias:** positivo \_\_\_\_\_ negativo \_\_\_\_\_

#### **PROCALCITONINA**

PCT > 2ng/ml \_\_\_\_\_ PCT < 2ng/ml \_\_\_\_\_

#### **UROCULTIVO**

Positivo \_\_\_\_\_ negativo \_\_\_\_\_

Bacteria aislada \_\_\_\_\_

#### **HEMOCULTIVO**

Positivo \_\_\_\_\_ negativo \_\_\_\_\_

Bacteria aislada \_\_\_\_\_