

Fiabilidad de los biomarcadores procalcitonina y proteína C reactiva para diferenciar el origen vírico o bacteriano de las infecciones pediátricas

M. Sánchez Bayle¹, R. Martín Martín², M. Bascuas Arribas³, F. Ecclesia Raiti³

¹Pediatra. Fundación para la Investigación, Estudio y Desarrollo de la Salud Pública. Madrid. ²Pediatra. Centro de Salud Párroco Julio Morate. Madrid. ³Residente de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Resumen

Introducción: La patología infecciosa es un motivo de consulta muy frecuente. Distinguir entre infecciones bacterianas y víricas es un reto que ocasiona tratamientos antibióticos inapropiados.

Nuestro objetivo fue estudiar la fiabilidad de la PCT, la PCR y el recuento de leucocitos y neutrófilos totales para diferenciar infecciones en pacientes hospitalizados.

Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico en el que se revisaron las historias clínicas de los mayores de 3 meses ingresados con infección confirmada por cultivo o PCR viral, desde el 1 de enero hasta el 31 de diciembre de 2016 en el servicio de pediatría de un hospital de primer nivel. Se dividieron en función de si la etiología comprobada de su infección era bacteriana o vírica.

Resultados: Se identificaron 328 pacientes, con una media de edad de 2,3 años y DE= 3,5; el 40,2% presentó una infección bacteriana y el 59,8% una vírica. Los primeros presentaron cifras mayores de leucocitos, neutrófilos totales, PCR y PCT que los segundos, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

En las curvas ROC del modelo predictivo, el ABC para leucocitos fue de 0,58, neutrófilos 0,55, PCR 0,6 y PCT 0,59.

Con la regresión logística se obtuvieron unas fórmulas de predicción de infección bacteriana significativas combinando valores de PCR y leucocitos en sangre pero con una R cuadrado de 0,107 y un ABC de 0,665. Se evaluaron las pruebas diagnósticas para niveles de PCR superiores a 7 mg/dL con una sensibilidad del 49%, una especificidad del 77%, un VPP del 56% y un VPN del 69%.

Conclusiones: Los instrumentos analíticos de la práctica clínica habitual son poco fiables para distinguir entre infecciones bacterianas y víricas. Sería recomendable elaborar modelos predictivos que tengan en cuenta valores analíticos y clínicos. Será útil el empleo de técnicas diagnósticas como la PCR para virus respiratorios.

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

PCR, PCT, leucocitosis, infección

Abstract

Title: Limits of biomarkers C-reactive protein and procalcitonin to differentiate between bacterial and viral infections in hospitalized children

Introduction: Infectious pathology is a common cause of paediatric consultations. The aim of this study was to analyse the usefulness of CRP, PCT levels, leukocytes and absolute neutrophils counts, to differentiate between bacterial and viral infections in hospitalized children, with the purpose of avoiding a high percentage of unnecessary antibiotic prescriptions.

Methods: A retrospective study was conducted on children older than 3 months, admitted to the hospital paediatric service, with confirmed infection by positive culture or viral CRP. We reviewed the data of the clinical histories from January 1 to December 31, 2016. Patients were divided into two groups depending on whether the proven aetiology of their infection was bacterial or viral.

Results: A total of 328 patients were included, with a mean age of 2.3 years, SD= 3.5, of which 40.2% had a confirmed bacterial infection and 59.8% had a viral infection. Patients with confirmed bacterial infection had higher levels of leukocytes, total neutrophils, CRP and PCT than patients with viral infections, there being statistically significant differences in these variables ($p < 0.05$).

Regarding the ROC curves performed in the predictive model, the AUC for leukocytes was 0.58, for neutrophils 0.55, for CRP 0.6 and for PCT 0.59.

With the logistic regression, some prediction formulas for bacterial infection were obtained that were only significant combining the values of CRP and leukocytes in blood, but with a coefficient of determination (r^2) of 0.107 and an AUC of 0.665. Diagnostic tests were also evaluated for CRP levels higher than 7 mg/dL with a sensitivity of 49%, a specificity of 77%, as well as a PPV of 56% and a NPV of 69%.

Conclusions: The analytic techniques used in the routine clinical practice are unreliable to distinguish between bacterial and viral infections. Therefore, it would be advisable to develop predictive models of bacterial infection that take into account both analytical and clinical values. It would also be useful to use, in routine clinical practice, diagnostic techniques such as CRP for respiratory viruses.

©2020 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), leucocytosis, infection

Introducción

La accesibilidad es una de las ventajas de nuestro sistema sanitario¹; sin embargo, la facilidad para consultar suele derivar en una frecuentación excesiva de los pacientes en los centros de salud y en las urgencias hospitalarias². Esto conlleva sobrecarga de los profesionales y la práctica ocasional de una medicina defensiva que puede derivar en la prescripción excesiva de determinados fármacos, como es el caso de los antibióticos^{3,4}.

En las consultas pediátricas de Atención Primaria (AP) y en las urgencias hospitalarias la mayoría de la patología atendida es de etiología infecciosa, y más concretamente la que afecta al aparato respiratorio de etiología vírica⁵.

Distinguir si se trata de una infección bacteriana o vírica o de si estamos ante un proceso potencialmente grave constituye un verdadero reto para el pediatra; la clínica y la edad del paciente ayudan, aunque en muchas ocasiones son inespecíficas, por lo que el empleo de técnicas de diagnóstico rápido (TDR) se convierten en herramientas útiles y resolutivas para el pediatra⁶.

Los biomarcadores de infección e inflamación, la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT) determinados en sangre se utilizan en el ámbito hospitalario y consisten en moléculas que son medibles de forma objetiva, precisa y sistemática en una muestra biológica⁷⁻⁹.

La PCR es una proteína liberada por el hepatocito en respuesta a cualquier tipo de inflamación aguda, incluyendo infecciones víricas localizadas y bacterianas pero con una ventana silente de 8 horas en su determinación.

La PCT es una proteína sintetizada primordialmente en la glándula tiroidea y las células neuroendocrinas del pulmón. Además, en situación de sepsis e infección bacteriana también puede ser producida por otros tejidos. Su nivel aumenta rápidamente con las infecciones bacterianas y se libera al torrente sanguíneo, detectándose en sangre en unas 3 horas, con un nivel máximo a las 12 h y persistencia de varios días, por lo cual no sólo tiene valor diagnóstico sino también pronóstico.

El punto de corte óptimo en el caso de ambos biomarcadores junto con las cifras de leucocitos y neutrófilos totales no siempre ofrecen resultados satisfactorios, y por ello su fiabilidad en el diagnóstico diferencial entre infección vírica o bacteriana es cuestionada en la actualidad¹⁰.

El objetivo de este estudio fue analizar la validez clínica de la PCR y PCT así como el recuento de leucocitos y neutrófilos totales para diferenciar entre infecciones bacterianas y víricas en niños mayores de 3 meses, con el objeto de contribuir a la correcta prescripción de antibióticos y así disminuir su utilización y consumo inadecuados¹¹.

Material y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo, unicéntrico, realizado con la información recogida en la historia clínica de los pacientes mayores de 3 meses e ingresados en la planta de pediatría del Hospital Infantil Niño Jesús de Madrid por una infección bacteriana o vírica confirmada. Fueron incluidos los pacientes ingresados desde el 1 de enero al 31 de diciembre del año 2016. Se consideró la infección confirmada al realizar en el hospital las pruebas de laboratorio, con resultado de un hemocultivo positivo o una PCR viral positiva para algún patógeno.

Fueron excluidos del estudio los pacientes que aparte de no reunir las condiciones señaladas anteriormente padecían una enfermedad crónica.

Las variables de estudio fueron la PCR, la PCT, la cifra de leucocitos y el recuento de neutrófilos. La infección bacteriana confirmada fue considerada como variable dependiente.

El análisis estadístico de los datos se realizó aplicando el programa comercial SPSS 15.0. Se aceptó un valor significativo inferior a 0,05 en contraste bilateral para todas las pruebas. Los datos básicos se expresaron en medias y desviaciones estándar (DE) en el caso de las variables cuantitativas, y en números y porcentajes en el caso de las variables cualitativas. Se analizaron la sensibilidad (S) y la especificidad (E), el cociente de probabilidad positivo (CPP) y negativo (CPN) y sus intervalos de confianza (IC) del 95%. Las comparaciones entre las variables cuantitativas se realizaron mediante el test de Mann-Whitney después de comprobar que no se ajustaban a una distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov). Se analizaron las áreas bajo la curva (ABC) obtenidas de las curvas COR de los parámetros analizados para detectar una infección bacteriana. Se analizó la validez de la PCR cuando presentaba valores superiores a 70 mg/L.

Se evaluaron los coeficientes de correlación de Spearman entre todas las variables cuantitativas estudiadas. Posteriormente se realizó un análisis multivariante mediante regresión lineal múltiple, partiendo del modelo máximo y retirando de una en una las variables que no tenían significación estadística ($p < 0,05$).

Resultados

Se revisaron 1.847 episodios de hospitalización en el periodo de tiempo estudiado, y en 713 casos el motivo de ingreso fue la sospecha de una enfermedad infecciosa. El sexo de los niños fue masculino en el 51% de los casos y femenino en el resto. La edad media de los niños fue de 2,33 años (DE 3,5) y el rango de edad de 4 meses a 14 años. En 132 casos (40,2%) la infección fue bacteriana y en 196 casos (59,8%) de etiología vírica.

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de infección respecto al sexo y a la edad (tabla 1).

TABLA 1

Edad y parámetros analíticos según tipo de infección

	Infección bacteriana, media (DE)	Infección vírica, media (DE)	Significación
Edad (años)	2,38 (3,2)	2,30 (2,99)	NS
Leucocitos	14.225 (6.382)	12.194 (6.000)	0,002
Neutrófilos totales	8.822 (5.300)	7.484 (4.973)	0,014
PCR	9,16 (9,15)	5,02 (6,52)	<0,0001
PCT	3,97 (9,36)	1,33 (2,78)	0,011

DE: desviación estándar; NS: no significativo; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina.

TABLA 2

Áreas bajo la curva para los parámetros analizados respecto al diagnóstico de infección bacteriana

	Área	Significación estadística	IC del 95%	
			Límite superior	Límite inferior
Leucocitos	0,587	0,006	0,528	0,646
Neutrófilos totales	0,552	0,102	0,493	0,611
PCR	0,604	0,001	0,542	0,667
PCT	0,592	0,004	0,532	0,653

IC: intervalo de confianza; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina.

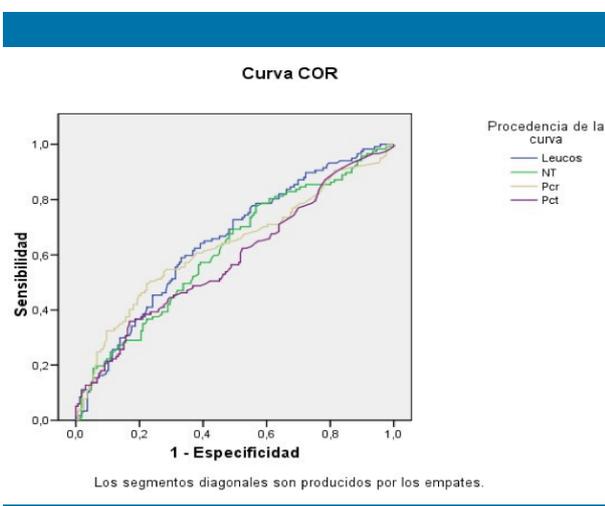


Figura 1. Representación gráfica de las áreas bajo la curva de los parámetros analizados para infección bacteriana

Las ABC para los parámetros analizados en la infección bacteriana presentaron significación estadística respecto a los parámetros de recuento total de leucocitos, PCT y PCR (tabla 2 y figura 1), pese a encontrarse en todos los casos en valores inferiores a 0,610.

Los resultados de la regresión logística respecto a la infección bacteriana revelaron una asociación significativa débil para la predicción de una infección bacteriana (tabla 3), presentando una leve mejoría del ABC (0,665) que explicase el modelo al considerar conjuntamente los valores de PCR y leucocitos en sangre.

Considerando las infecciones en las que el valor de PCR fue mayor o igual a 70 mg/L se identificaron 65 infecciones bacterianas, representando éstas el 49,42% del total de las bacterianas y 22 víricas (el 22,95% del total de las víricas); al comparar estos resultados, se calculó que para un valor de PCR en sangre mayor o igual a 70 mg/L era 3,22 veces (*odds ratio*) más probable que el cuadro fuera de origen bacteriano (IC del 95%: 1,96-5,39), presentando una S de 0,49, una E de 0,77, un valor predictivo positivo de 0,59 y un valor predictivo negativo de 0,69 para identificar una infección bacteriana (tabla 4).

En el 64,97% de los casos en los que se comprobó etiología infecciosa vírica los pacientes habían recibido tratamiento antibiótico previo.

Discusión

España es uno de los países con mayor consumo de antibióticos y con mayores tasas de resistencia frente a los principales patógenos¹²⁻¹⁵.

La mayoría de las prescripciones antibióticas en la infancia se hacen en las consultas de AP y en las urgencias hospitalarias, resultando la elección empírica del antibiótico inadecuada en el 51,9% de los casos e innecesaria en el 40,7% de las ocasiones^{16,17}. Nuestros resultados muestran que el 64,97% de los casos en que se demostró etiología vírica recibieron tratamiento antibiótico previo al diagnóstico.

No es frecuente, pero tampoco es excepcional, y sobre todo en los niños más pequeños, que el pediatra se enfrente a enfermedades bacterianas graves (EBG) donde es necesario tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas con rapidez. La

TABLA 3	Resultados de la regresión logística para infección bacteriana				
	Variables en la ecuación	p	Exp (B)	IC del 95% para EXP (B)	
				Límite inferior	Límite superior
PCR	<0,0001	1,066	1,032	1,102	
Leucocitos	0,047	1,040	1,010	1,081	
Constante	0,000	0,258			

R cuadrado = 0,107; ABC= 0,665 (IC del 95%: 0,605-0,704); p <0,0001.

TABLA 4	Pruebas diagnósticas para infección bacteriana en valores de PCR ≥ 7 mg/dL	
		IC del 95%
Odds ratio	3,22	1,96-5,39
Sensibilidad	0,49	0,42-0,55
Especificidad	0,77	0,72-0,81
Valor predictivo positivo (VPP)	0,59	0,51-0,66
Valor predictivo negativo (VPN)	0,69	0,65-0,73
Cociente de probabilidad positivo (CPP)	2,14	1,55-2,95
Cociente de probabilidad negativo (CPN)	0,65	0,54-0,79

pericia del clínico a la hora de diagnosticar y prescribir sigue siendo fundamental, aunque la dotación de TDR en las consultas supone la posibilidad de utilizar herramientas que puedan contribuir a distinguir si ante un niño febril estamos delante de un proceso infeccioso vírico o bacteriano y establecer la gravedad del mismo¹⁸.

Los principales marcadores analíticos empleados habitualmente en los servicios de urgencias son la PCR y la PCT junto con los valores de leucocitos totales y los neutrófilos absolutos en sangre, aunque ambos marcadores tienen fortalezas y limitaciones¹⁹. La PCR tarda 8 horas en ser sintetizada por el hígado, y su aumento puede ser ocasionado, además de por cuadros infecciosos, por procesos inflamatorios, traumáticos o neoplásicos entre otros, lo que la convierte en un parámetro menos útil en procesos febriles de corta evolución. La PCT, sin embargo, comienza a ser detectable de forma más precoz y ha demostrado ser un parámetro más específico de infección bacteriana. Además el hígado continúa sintetizando PCR durante varios días incluso cuando el estímulo inflamatorio ha desaparecido, por lo que puede estar elevada, disminuyendo sensibilidad y especificidad significativamente respecto a la PCT.

En nuestro trabajo se objetivó que en caso de infecciones bacterianas existe de forma estadísticamente significativa una mayor cifra media de leucocitos totales, neutrófilos absolutos, PCR y PCT y, sin embargo, aunque los valores promedio de estos marcadores están más elevados en las infecciones bacterianas, cuando se estudian las curvas COR de cada uno de ellos para diferenciar infección bacteriana de infección vírica, el ABC para estos parámetros es baja (para leucocitos 0,58, para neutrófilos 0,55, para PCR 0,6 y para PCT 0,59).

Fernández López et al.²⁰ comparan en su estudio prospectivo la utilidad de la PCT frente a la PCR para distinguir infecciones bacterianas de las víricas. En todos los casos se realizó comprobación microbiológica y se observó un ABC para PCT y PCR de 0,82 y 0,78, respectivamente. El punto de corte óptimo para PCT para distinguir entre infección vírica y bacteriana fue de 0,53 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (S 65,5%, E 84,2%). El documento de Consenso de AP²¹ sobre la utilización de TDR propone valores de PCR >70 mg/L como sugestivos de enfermedad bacteriana y <30 mg/L como sugestivos de infección vírica, y entre 30 y 70 como resultados dudosos. En nuestro estudio se analizó la validez de la PCR cuando presentó valores >70 mg/L, presentando en ese caso una S de 0,49 y una E de 0,77 por lo que no se ha evidenciado la validez de estos límites en nuestro caso.

En su estudio prospectivo, Chang et al.²² no encontraron utilidad en la determinación de PCT, PCR y leucocitos totales en el diagnóstico diferencial entre infecciones bacterianas y víricas, lo que concuerda con nuestros resultados.

Flood et al.²³ realizaron un metaanálisis de 8 estudios con 1.230 niños entre 1 mes y 18 años en los que se estudia la utilidad de los niveles de PCR para detectar neumonías de etiología bacteriana, objetivando de forma estadísticamente significativa unas concentraciones de PCR superiores a 35-60 mg/L en niños con neumonías bacterianas frente a valores inferiores en quienes tenían neumonías no bacterianas. Sin embargo, uno de los 8 estudios incluidos diferenciaba la etiología bacteriana de la viral exclusivamente sobre la base del examen físico (tos, fiebre y taquipnea) y los hallazgos en la radiografía de tórax, lo que evidentemente resta validez a los resultados.

Otros estudios han evaluado la utilidad de estos parámetros en el diagnóstico precoz de infección bacteriana grave, como es el caso del estudio de Andreola et al.²⁴, donde se concluye que la PCT y la PCR son marcadores útiles, siendo la PCT más precisa en el inicio de la infección. El trabajo de Villalobos et al.²⁵ propone un modelo predictivo combinando PCR, PCT y los criterios de Rochester en la detección de infección bacteriana grave, objetivando una mejoría frente a la utilización de los criterios de Rochester exclusivamente, aunque se circunscribe a niños menores de 3 meses.

Conviene destacar que la mayoría de los estudios están realizados con población de menor edad debido a la potencial letalidad que tienen las infecciones bacterianas en este grupo, especialmente en los menores de 3 meses. Asimismo los estu-

dios tienen como objetivo determinar la utilidad de estos marcadores para la detección precoz de infección bacteriana grave en niños con fiebre^{26,27} y no para diferenciar entre infección bacteriana y vírica.

Debido a las limitaciones que plantean estos biomarcadores, las últimas investigaciones se centran en los campos de la genómica, habiéndose planteado que la detección vírica o bacteriana mediante pruebas más específicas (detección genómica de virus por Rt-PCR y de bacterias por q PCR *assays*) puede ser más útil para diferenciar la etiología, especialmente en las infecciones respiratorias.

Las principales limitaciones de nuestro trabajo vienen determinadas por el carácter retrospectivo, el tamaño de la muestra y la heterogeneidad de la misma, lo que condiciona la generalización de los resultados.

En conclusión, disponer de herramientas diagnósticas que ayuden a distinguir entre infecciones bacterianas y víricas permitiría hacer un uso más adecuado de los antibióticos, contribuyendo a controlar la emergencia de microorganismos multi-resistentes y su morbilidad asociada en nuestro medio.

Nuestros hallazgos refuerzan la utilidad de biomarcadores y TDR en la aproximación diagnóstica inicial de la patología infecciosa pediátrica, siendo necesarios más estudios que ayuden a definir mejor su fiabilidad en la filiación etiológica.

Ante esta situación se hace necesaria la contención como imperativo ético²⁸, es decir, la conveniencia de asegurarse antes de utilizar innecesariamente tratamientos antibióticos y de esta manera paliar el daño provocado en los pacientes por la intervención médica, para lo que se precisa seguir buscando parámetros que nos permitan diferenciar entre ambos tipos de infección y descartar sistemáticamente infecciones víricas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación

El presente trabajo no ha contado con ningún tipo de financiación. ■■■

Bibliografía

1. Ley General de Salud Pública 33/2011, de 4 de octubre. BOE 5 octubre 2011; 240: 104593-104626.
2. Rivas García A, Manrique Martín G, Butragueño Laiseca L, Mesa García S, Campos Segura A, Fernández Iglesia V, et al. Hiperfrecuentadores en urgencias. ¿Quiénes son? ¿Por qué consultan? *An Pediatr (Barc)*. 2017; 86: 67-75.
3. Kopitowski K S. Prevención cuaternaria: se pueden y se deben limitar los daños por la actividad sanitaria. *Rev Hosp Ital B Aires*. 2013; 33(3): 90-95.

4. García Vera C, Albañil Ballesteros MR. Prescripción de antibióticos en pediatría de Atención Primaria: una responsabilidad compartida. *An Pediatr (Barc)*. 2018; 89(4): 195-196.
5. Marimon JM, Navarro-Mari JM. Métodos de diagnóstico rápidos de las infecciones respiratorias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017; 35(2): 108-115.
6. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervais A. Bedside procalcitonin and C-reactive protein test in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics*. 2003; 112(5): 1.054-1.060.
7. Fernández A, Luaces C, Pou J. Procalcitonina en la valoración del niño con fiebre sin foco. *An Pediatr Contin*. 2004; 2(2): 97-100.
8. Ferriere F. Procalcitonina: un nuevo marcador para infecciones bacterianas. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2000; 58(1): 49-59.
9. Couderc R, Mary R, Veinberg F. Marcadores de inflamación en pediatría. *Acta Bioquim Clin Latinoam*. 2004; 38(4): 513-517.
10. Díaz MG, García RP, Gamero DB, González-Tomé MI, Romero PC, Ferrer PC. Lack of accuracy of biomarkers and physical examination to detect bacterial infection in febrile infants. *Pediatr Emerg Care*. 2016; 32(10): 664-668.
11. Balaguer Martínez JV, Del Castillo Aguas G, Gallego Iborra A; Grupo de Investigación de la AEPap y Red de pediatras Centinela PAPen.Red. Prescripción de antibióticos y realización de pruebas complementarias en función de la frecuentación y de la fidelización en Atención Primaria. *An Pediatr (Barc)*. 2018; 89: 197-204.
12. Albañil Ballesteros MR. Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos. Informe anual 2016-2017. Disponible en: http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/informe_anual_pran_2016-2017
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union. Estocolmo: ECDC; 2017.
14. Klein EY, Van Boeckel TP, Martínez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. Disponible en: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1717295115
15. Youngster I, Avorn J, Belleudi V, Cantarutti A, Díez-Domingo J, Kirchmayer U, et al. Antibiotic use in children-A cross national analysis of 6 countries. *J Pediatr*. 2017; 182: 239-244.
16. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC country visit to Spain to discuss antimicrobial resistance issues. Estocolmo: ECDC; 2018.
17. Croche Santander B, Campos Alonso E, Sánchez Carrión A, Marcos Fuentes L, Díaz Flores I, Carlos Vargas J, et al. Adecuación de la prescripción de antimicrobianos en población pediátrica en un servicio de urgencias hospitalario. *An Pediatr (Barc)*. 2018; 88(5): 259-265.
18. Malo S, Bjerrum L, Feja C, Lallana MJ, Poncel A, Rabanaque MJ. Prescripción antibiótica en infecciones respiratorias agudas en atención primaria. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 82(6): 412-416.
19. Ruiz Contreras J, Albañil Ballesteros MR. Abordaje del niño con fiebre sin foco. En: AEPap (ed.). *Curso de Actualización en Pediatría*. 2015. Madrid: Lua Ediciones 3.0; 2015. p. 31-38.
20. Fernández López A, Luaces Cubells C, García García JJ, Fernández Pou J; Spanish Society of Pediatric Emergencies. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22(10): 895-903.
21. Llor C, Alkorta Gurrutxaga M, De la Flor i Bru J, Bernádez Caracado S, Cañada Merino L, Bárcena Caamaño M, et al. Recomen-

- daciones de utilización de técnicas de diagnóstico rápido en infecciones respiratorias en atención primaria. *Aten Prim.* 2017; 49(7): 426-437.
22. Chang CH, Tsao KC, Hu HC, Huang CC, Kao KC, Chen EH, et al. Procalcitonin and C reactive protein cannot differentiate bacterial or viral infection in COPD exacerbation requiring emergency department visits. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015; 10: 767-774.
 23. Flood RG, Badik J, Aronoff SC. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27(2): 95-99.
 24. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L. Procalcitonin and C reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J.* 2007; 26(8): 672-677.
 25. Villalobos Pinto E, Sánchez Bayle M. Creación de un modelo probabilístico de diagnóstico de infección bacteriana grave en lactantes febriles de 0 a 3 meses de vida. *An Pediatr (Barc).* 2017; 87: 330-336.
 26. Marín Reina P, Ruiz Alcántara I, Vidal Micó S, López-Prats Lucea JL, Modesto i Alapont V. Exactitud del test de procalcitonina en el diagnóstico de bacteriemia oculta en pediatría: revisión sistemática y metaanálisis. *An Pediatr (Barc).* 2010; 72(6): 403-412.
 27. Rey Galán C. Biomarcadores de infección bacteriana grave: ¿ayudan en la práctica clínica? *An Pediatr (Barc).* 2016; 84(5): 247-300.
 28. Martínez González C, Riaño Galán I, Sánchez Jacob M, González de Dios J. Prevención cuaternaria. La contención como imperativo ético. *An Pediatr (Barc).* 2014; 81(6): 396.e1-396.e8.