

Utilidad de la procalcitonina en el diagnóstico de infecciones bacterianas del tracto respiratorio inferior

Sistema de detección de tecnologías
nuevas y emergentes (DETECTA-T)

Serum procalcitonin levels as
a diagnosis tool in bacterial
respiratory tract infections

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

avalia-t Núm. 2009 / 01-3

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Utilidad de la procalcitonina en el diagnóstico de infecciones bacterianas del tracto respiratorio inferior

Sistema de detección de tecnologías
nuevas y emergentes (DETECTA-T)

Serum procalcitonin levels as
a diagnosis tool in bacterial
respiratory tract infections

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

avalia-t Núm. 2009 / 01-3

Utilidad de la procalcitonina en el diagnóstico de infecciones bacterianas del tracto respiratorio inferior [recurso electrónico] / Puñal Riobóo, María Teresa Otero Barros, Juan M. Vázquez Lago [et al.]. – Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia; 2010.

1 archivo pdf ; – (Informes, Estudios e Investigación ; avalia-t Núm.: 2009/01-3)

NIPO: En trámite

Depósito Legal: En trámite

1. Procalcitonina/uso diagnóstico 2. Infecciones bacterianas

Dirección: María Luisa López García

Autoría: Jeannette Puñal Riobóo, María Teresa Otero Barros, Juan M. Vázquez Lago, Teresa Queiro Verdes

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad y Política Social, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación y la Fundación Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

Para citar este informe:

Puñal Riobóo J, Otero Barros MT, Vázquez Lago JM, Queiro Verdes T. Utilidad de la procalcitonina en el diagnóstico de infecciones bacterianas del tracto respiratorio inferior. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia; 2009. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias: avalia-t Núm. 2009/01-3.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Esta ficha técnica ha sido notificada y sometida a revisión externa por Alberto Fernández Villar, jefe del Servicio de Neumología del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. La Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia agradece su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

Los autores de este documento declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en su realización.

Los revisores externos del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

Edita: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t. Consellería de Sanidade.

NIPO: En trámite

Dep. Legal: En trámite

Maquetación: Tórculo Artes Gráficas, S. A.

Publicado exclusivamente en soporte electrónico

Utilidad de la procalcitonina en el diagnóstico de infecciones bacterianas del tracto respiratorio inferior

Sistema de detección de tecnologías
nuevas y emergentes (DETECTA-T)

Serum procalcitonin levels as
a diagnosis tool in bacterial
respiratory tract infections

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

avalia-t Núm. 2009 / 01-3

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Índice

Datos generales.	9
Fecha de creación	9
Nombre de la tecnología	9
Descripción de la tecnología	9
Pacientes y condición clínica a los que se aplica la tecnología	11
Clasificación de la tecnología	12
 Importancia sanitaria de la condición clínica a la que se aplica la tecnología	 13
Prevalencia/incidencia	13
Movilidad/mortalidad	14
 Resultados de aplicación de la tecnología	 15
Eficacia/efectividad	15
Seguridad	18
Utilidad clínica	18
Evaluación económica	19
 Estado de desarrollo e implementación de la tecnología	 21
Situación actual	21
Ámbito de aplicación	21
Relación con tecnologías previas	21
Tecnología previa a la que apoya o sustituye	21
País y/o centro donde se conozca que se utiliza la tecnología	21

Requerimientos para usar la tecnología	23
Formación	23
Equipamiento	23
Organización	23
Recursos humanos	23
Proveedores	25
Nombre de la empresa y denominación comercial de la tecnología	25
Coste de la tecnología	25
Difusión esperada de la tecnología	25
Impacto de la tecnología	27
Impacto ético	27
Impacto social	27
Impacto legal	27
Impacto económico	27
Nivel de evidencia	29
Bibliografía	31
Anexos	
Anexo 1. Estudios sobre la efectividad de la PCT en el diagnóstico de infecciones respiratorias agudas	35
Anexo 2. Estudios sobre tratamiento antibiótico guiado por PCT	39

Datos generales

Fecha de creación

Octubre de 2010.

Nombre de la tecnología

La casa comercial BRAHMS dispone de varios dispositivos para el diagnóstico de las infecciones bacterianas del tracto respiratorio inferior:

- BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR®.
- BRAHMS PCT sensitive LIA.
- VIDAS® BRAHMS PCT.
- ELECSYS® BRAHMS PCT.
- ADVIA Centaur® BRAHMS PCT.

Descripción de la tecnología

En la práctica clínica habitual, el tratamiento antibiótico suele instaurarse de forma empírica, lo cual puede originar dos situaciones: por un lado, el tratamiento antibiótico en infecciones víricas no solo es ineficaz, sino que contribuye al desarrollo de resistencias, a un mayor riesgo de toxicidad y a la aparición de reacciones alérgicas, además de a un aumento en el gasto farmacéutico; por otro, las infecciones bacterianas no tratadas o con retraso en el inicio del tratamiento pueden causar serias complicaciones (1).

Alrededor del año 2000 diversos estudios comenzaron a evaluar la efectividad de la procalcitonina (PCT) como marcador de infecciones bacterianas (2). Recientemente algunos autores han indicado que la PCT podría aportar datos complementarios al diagnóstico basado en la clínica y en pruebas radiológicas y/o microbiológicas, tanto para conocer la etiología de la infección como para la prescripción correcta de tratamiento antibiótico (3).

La PCT es un precursor de la calcitonina secretada por las células C del tiroides. La liberación PCT puede ser inducida de forma directa, a través de las endotoxinas bacterianas, o de forma indirecta, a través de las citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6, etc.). Por el contrario, la reacción inflamatoria derivada de infecciones víricas no induce la síntesis de la PCT (4). En ausencia de infección bacteriana, la concentración sérica de PCT en adultos es muy baja, generalmente entre 0,01-0,05 ng/ml (5). De modo que valores de PCT persistentemente elevados deben hacer pensar en la existencia de alguna complicación del proceso infeccioso, mientras que valores estables y relativamente bajos son propios de las infecciones localizadas (6).

En primer lugar, BRAHMS lanzó al mercado diversos test con capacidad para detectar niveles elevados de PCT (BRAHMS PCT-Q®, BRAHMS PCT LIA®, LIAISON® BRAHMS PCT), característicos de las infecciones bacterianas graves y sepsis. Sin embargo, estos test no son lo suficientemente sensibles como para detectar incrementos moderados o leves (4).

Posteriormente, desarrollaron otros test capaces de detectar niveles bajos de PCT (BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR®, BRAHMS PCT sensitive LIA, VIDAS® BRAHMS PCT, ELECSYS® BRAHMS PCT y ADVIA Centaur® BRAHMS PCT), con una sensibilidad de detección que oscila entre 0,05 ng/ml y 0,09 ng/ml (7). Todos estos test están indicados para el diagnóstico de la infección del tracto respiratorio inferior, así como también en infecciones bacterianas graves y sepsis.

PCT sensitive KRYPTOR®. Es un sistema automatizado que se basa en la tecnología TRACE, *time-resolved amplified cryptate emission*, que mide la señal fluorescente, con retardo de tiempo, emitida al formarse un inmunocomplejo entre el anticuerpo monoclonal anti-PCT y el anticuerpo policlonal anti-PCT marcado con luminiscencia (trazador) que se une a la procalcitonina existente en la muestra. Emplean 50 μ l de muestra (suero o plasma) y se necesitan de 18 a 20 minutos para obtener el resultado.

PCT sensitive LIA. Es un ensayo inmunoluminométrico (ILMA) donde el anticuerpo monoclonal está fijado en la pared de tubos de ensayo (*coated tube system*, sistema de tubos precargados) al cual se añade el anticuerpo policlonal y la muestra. La señal de luminiscencia se mide en un luminómetro. Se elabora una curva de estándares, a partir de soluciones de PCT humana recombinante, para determinar la concentración de PCT de la muestra. El resultado se obtiene en 2 horas y se emplean 50 μ l de muestra.

VIDAS® BRAHMS PCT. Se trata de un enzoinmunoensayo (ELISA) “tipo sándwich” automatizado con una detección final de fluorescencia (ELFA, *enzyme-linked fluorescent immunoassay*). Se emplean anticuerpos monoclonales anti-PCT. Emplean el mayor volumen de muestra (200 µl) y se realiza en 18-20 minutos.

ADVIA Centaur® BRAHMS PCT. Es un inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA) de un paso “tipo sándwich” automatizado en el que se usan tres anticuerpos monoclonales. Se necesitan entre 26-29 minutos y se emplean 100 µl de suero o plasma.

ELECSYS® BRAHMS PCT. Se trata de un inmunoensayo electroquimioluminiscente “tipo sándwich” (IEEQL) automatizado. Emplea 30 µl de muestra y se realiza en 18-20 minutos.

Los puntos de corte empleados para la interpretación de estos test en la infección del tracto respiratorio inferior son los siguientes (8):

- **PCT>0,5 ng/ml:** probable infección bacteriana grave. Se recomienda firmemente el empleo de antibióticos.
- **PCT=0,25-0,5 ng/ml:** posible infección bacteriana grave. Se recomienda la instauración de tratamiento antibiótico.
- **PCT<0,25 ng/ml:** infección bacteriana improbable. No se recomienda el inicio de tratamiento antibiótico.

En los recién nacidos, durante los dos primeros días de vida, los valores de PCT están elevados de forma fisiológica. Por lo que los valores situados por encima de los valores fisiológicos deben hacer pensar en una infección bacteriana sistémica (9).

El LIA fue autorizado por la FDA en el 2005, el KRYPTOR en el 2008 y el VIDAS en el 2007. Tanto estos test como el ADVIA Centaur, el LIA y el ELECSYS poseen marcado CE.

Pacientes y condición clínica a los que se aplica la tecnología

Pacientes con infección aguda del tracto respiratorio (bronquitis aguda, exacerbación de EPOC de causa infecciosa, neumonía adquirida en la comuni-

dad [NAC]), para decidir la instauración del tratamiento antibiótico (origen bacteriano) o no (origen no bacteriano).

Clasificación de la tecnología

Diagnóstica.

Importancia sanitaria de la condición clínica a la que se aplica la tecnología

Las infecciones respiratorias son las patologías más frecuentes en los servicios de atención primaria (AP) y de urgencias hospitalarias e incluyen las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior. Las infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores engloban las bronquitis agudas, las neumonías y las exacerbaciones de enfermedad obstructiva crónica (EPOC) (10). La neumonía y más frecuentemente la bronquitis aguda suelen ser infecciones de etiología vírica, mientras que más del 50 % de las exacerbaciones de EPOC de origen infeccioso son bacterianas (11).

Prevalencia/incidencia

La sintomatología respiratoria genera aproximadamente 38 000 consultas y 3200 ingresos hospitalarios por millón de habitantes/año. En el ámbito extrahospitalario ocasiona el 15 % de total de las consultas. Se estima que prácticamente el 95 % de estos procesos no generan consultas médicas o se resuelven en la AP (10). En el estudio de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES) se observó que una cuarta parte de las infecciones respiratorias en AP (63,82 % de las infecciones atendidas) eran infecciones del tracto respiratorio inferior y que la neumonía constituía un tercio de las infecciones respiratorias atendidas en los servicios de urgencias hospitalarias (12).

Según el Estudio de Prevalencia de Infección Nosocomial en España (EPINE) del 2009, las infecciones de las vías respiratorias inferiores de origen comunitario tienen una prevalencia del 20,5 % en los enfermos ingresados, por delante de la neumonía (16,9 %) y las infecciones urinarias (14 %) (13).

La incidencia de las infecciones respiratorias inferiores varía en función de la edad y es más frecuente en niños y ancianos.

A nivel mundial el número de nuevos casos de infección del tracto respiratorio inferior fue de 429 millones durante el 2004; el Sudeste Asiático

(134 por 100 000) y África (131 por 100 000) son las regiones con mayor incidencia (14).

A pesar de que es difícil calcular la incidencia de la NAC, fundamentalmente por no ser una enfermedad de declaración obligatoria, se estima que la incidencia anual de la NAC en España es de 1,6 casos por mil habitantes. Este porcentaje aumenta a 5,2 en los sujetos de 65 o más años (15). Los episodios de reagudizaciones de EPOC en España presentan una incidencia de aproximadamente 1-4 episodios/1000 habitantes y año (12).

Morbilidad/mortalidad

En España, según la Encuesta de morbilidad hospitalaria del Instituto Nacional de Estadística del año 2008, la neumonía supone 244 altas hospitalarias por cada 100 000 habitantes (16).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su informe sobre la carga mundial de morbilidad (2004), sitúa a las infecciones del tracto respiratorio inferior como la tercera causa de mortalidad en el mundo, por detrás de las enfermedades coronarias y cerebrovasculares. Estas infecciones supondrían el 7,1 % de la mortalidad mundial y, en regiones de baja renta per cápita, como algunas de África, el este del Mediterráneo, el Pacífico occidental y el sudeste asiático, son la principal causa de muerte (11,2%). En niños menores de 5 años (excluyendo el período neonatal), ocupan el primer lugar junto con las enfermedades diarreicas (14). La OMS estima que la tasa de mortalidad por infecciones del tracto respiratorio inferior en España es del 8,3 por 100 000 habitantes (17).

Resultados de aplicación de la tecnología

Eficacia/efectividad

Se realizó una revisión sistemática de la literatura disponible en marzo de 2010. Se localizaron 11 estudios. Tres de ellos sobre la utilidad de la PCT en la prescripción de tratamiento antibiótico en infecciones del tracto respiratorio inferior en población adulta (18-20). Los ocho restantes evaluaron la PCT como marcador de la infección bacteriana aguda del tracto respiratorio inferior en adultos (21-26) y niños (27, 28) (anexos 1 y 2).

La mayoría de los estudios recuperados evaluaron el test BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR®, excepto uno que evaluó el dispositivo VIDAS BRAHMS PCT (27).

Diagnóstico etiológico de la infección aguda del tracto respiratorio inferior

La mayoría de los estudios recuperados concluyeron que un punto de corte para la PCT $\geq 0,1$ ng/ml parece confirmar la etiología bacteriana en pacientes con infección del tracto respiratorio inferior.

Daubin et al (2009) (24) encontraron que los sujetos con nivel de PCT $< 0,1$ ng/ml no presentaban infección bacteriana. Sin embargo, solo el 50 % y el 27 % de los sujetos con un nivel de PCT: 0,1-0,25 ng/ml y $> 0,25$ ng/ml, respectivamente, presentaron infecciones bacterianas.

Krüger et al (2009) (21) encontraron que, si el punto de corte para la PCT se fijaba en 0,1 ng/ml (OR = 8,3) en lugar de en 0,25 ng/ml (OR = 3,2), se podía diferenciar mejor la NAC por neumococo (*S. pneumoniae*) de la NAC debida a bacterias atípicas o virus. Sin embargo, estos test no presentan utilidad en el diagnóstico diferencial entre infección causada por bacterias atípicas o por virus y entre distintas bacterias atípicas.

Ip et al (2007) (22) encontraron que para un punto de corte PCT $\geq 0,1$ ng/ml la sensibilidad (S) de la PCT para el diagnóstico de neumonía bacteriana fue del 60 % y la especificidad (E) del 80 %. Para el punto de corte PCT $\geq 0,5$ ng/ml la sensibilidad fue del 36 % y la especificidad, del 90 %. La

curva ROC muestra que la PCT puede ser útil para diferenciar entre neumonía bacteriana y vírica (AUC: 0,77 [IC95 % 0,72-0,82]).

Huang et al (2008) (25) hallaron una S del 35 % y una E del 92 %, para un punto de corte de $PCT \geq 0,1$ ng/ml, en el diagnóstico etiológico de la NAC, similar a los resultados observados por el estudio anterior para un punto de corte superior.

Stolz et al (2006) (26) encontraron una S y una E superior a la mostrada en anteriores estudios. Para un punto de corte de $PCT \geq 0,1$ ng/ml la S se situó en un 94 % cuando se excluyeron del análisis los sujetos con sospecha de infección bacteriana o se incluyeron en el grupo de sujetos con infecciones autolimitadas, y en un 67 % cuando los sujetos con sospecha eran incluidos en el grupo de infección bacteriana. La E se mantiene constante para los distintos subgrupos (72 %). Para un punto de corte de $PCT \geq 0,25$ ng/ml, al igual que en caso anterior, la S fue del 84 % en el primer supuesto y del 50 % si los sujetos con sospecha fueron incluidos en el grupo de infecciones bacterianas; mientras que la E fue del 98 % cuando los sujetos con sospecha fueron excluidos del análisis o incluidos en el grupo con infecciones bacterianas, y descendió cuando los sujetos con sospecha de infección bacteriana se incluían en el grupo de infecciones autolimitadas (75 %).

Los resultados encontrados por Holm et al (2007) (23) apuntan en la misma dirección que los obtenidos por los anteriores grupos de investigación, a pesar de que emplearon puntos de corte para la PCT más bajos. Observaron que tanto niveles de $PCT > 0,06$ ng/ml como $PCT > 0,08$ ng/ml son útiles para diferenciar entre infección bacteriana (OR = 1,89) y no bacteriana (OR = 1,86). Para un punto de corte de $PCT > 0,06$, la S fue del 51 % y la E, del 64 %. Si se aumentaba el punto de corte para la $PCT > 0,08$ ng/ml, se reducía la S (31 %) y aumentaba la E (81 %), al igual que en los estudios anteriores. Estos puntos de corte también ayudan a diferenciar entre infección respiratoria debida a neumococo o no ($PCT > 0,06$ ng/ml, OR= 4,92; $PCT > 0,08$ ng/ml, OR= 4,521). La S y la E para el diagnóstico de la infección respiratoria debida a neumococo también se ve afectada por los puntos de corte empleados (S: 74 % y E: 63 % para $PCT > 0,06$ ng/ml; S: 52 % y E: 81 % para $PCT > 0,08$ ng/ml). Sin embargo, estos puntos de corte no ayudan a diferenciar infecciones respiratorias por *Mycoplasma* de aquellas que no presentan este patógeno. La S en el diagnóstico de la infección por *Mycoplasma* para ambos puntos de corte fue del 9 %.

Dos de los estudios localizados fueron realizados en población pediátrica. Khan et al (2010) (27) determinaron la utilidad del VIDAS BRAHMS

PCT en el diagnóstico etiológico de la NAC. Para un nivel de PCT $\geq 0,5$ ng/ml, el test fue más sensible que específico (S: 87 % y E: 59 %), al contrario que el Kryptor, que parece ser más específico. Al elevar el punto de corte a un nivel de PCT ≥ 1 ng/ml se produce un ligero descenso de la S (83 %) y, en contraposición, aumenta significativamente la E (72 %). El área bajo la curva obtenida con los niveles de PCT al ingreso fue de 0,89. Schützle et al (2009) (28) encontraron que a mayor nivel de PCT mayor porcentaje de infecciones bacterianas, por lo que el inicio o la continuación de tratamiento antibiótico se produjo en un porcentaje más elevado de pacientes.

Tratamiento antibiótico guiado por PCT

A pesar de que el objetivo del documento no es el estudio del manejo farmacológico guiado por la PCT en infecciones del tracto respiratorio inferior, se han incluido ensayos en los cuales se determinaba el porcentaje de prescripción de antibióticos, puesto que está directamente relacionado con el diagnóstico etiológico de la infección respiratoria.

Tang et al (2009) (18) realizaron un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados para comparar la eficacia del tratamiento antibiótico guiado por PCT frente al tratamiento estándar en pacientes con sospecha o confirmación de infección bacteriana. Entre los resultados primarios obtenidos en el análisis de los estudios de infecciones respiratorias, los autores evaluaron la tasa de prescripción antibiótica al ingreso (46,4 % en el grupo de PCT, 90,5 % en el grupo control), y hallaron que disminuía en el grupo guiado por la PCT en comparación con el grupo con tratamiento estándar (OR= 0,506).

En un ensayo clínico aleatorizado realizado por Schuetz et al (2009) (19) analizaron si la estrategia terapéutica basada en los niveles de PCT disminuía la tasa de prescripción antibiótica al ingreso. Realizaron un análisis estratificado por infección respiratoria: NAC, exacerbación de EPOC y bronquitis aguda. Con respecto a la totalidad de las infecciones del tracto respiratorio inferior encontraron una disminución en la tasa de prescripción antibiótica del 12 % en el grupo de la PCT, comparado con el grupo de las guías. En función del tipo de infección respiratoria, la reducción en la tasa de prescripción fue más acusada en los pacientes con bronquitis aguda (27 %) y exacerbaciones de EPOC (21 %) que en pacientes con NAC (8,5).

Kristoffersen et al (2009) (20) no encontraron diferencias significativas en la prescripción de tratamiento antibiótico entre el grupo guiado por PCT y el grupo con tratamiento estándar.

Todos los estudios (18-20) que compararon la prescripción antibiótica guiada por PCT, frente a la prescripción estándar, encontraron que el grupo guiado por PCT presentó una menor duración del tratamiento antibiótico. En cuanto a las estancias hospitalarias mostraron una duración similar en ambos grupos, aunque Tang et al (2009) (18) hallaron que el porcentaje de estancias en la UCI era menor en sujetos con prescripción guiada por PCT.

Seguridad

La determinación de la PCT es una prueba segura con mínimas molestias para los pacientes. El acceso intravenoso para la toma de muestras de sangre no entraña prácticamente ningún riesgo, excepto la posibilidad de hematoma o infección en la zona de extracción.

Utilidad clínica

Según la bibliografía revisada, la PCT parece ser un marcador útil en el diagnóstico de infecciones respiratorias bacterianas. También puede ser de utilidad para realizar el diagnóstico diferencial entre infección respiratoria causada por neumococo frente a otras bacterias. Sin embargo parece no ayudar al diagnóstico de la infección respiratoria por bacterias atípicas o virus. El manejo del tratamiento antibiótico guiado por PCT en pacientes con infecciones del tracto respiratorio parece que reduce la tasa de prescripción antibiótica, así como la duración del tratamiento farmacológico, al compararlo con las guías de práctica clínica o el tratamiento empírico. Sin embargo, no parece reducir la duración de las estancias hospitalarias.

Aunque los estudios que evalúan la eficacia de los test de detección de PCT muestran resultados similares, hay que tener en cuenta que los valores de la S y la E fueron obtenidos empleando puntos de corte en algunas ocasiones distintos, en diversas patologías respiratorias (NAC, exacerbación de EPOC, bronquitis aguda, etc.) y en grupos poblacionales diferentes. Todo ello dificulta la comparabilidad entre los estudios y la posibilidad de extraer una conclusión sobre la eficacia diagnóstica de estas pruebas.

Además existen diversas situaciones que pueden dar lugar a resultados falsos positivos, lo que limita su E, como es el caso de cirugía, traumatismos graves, grandes quemaduras, golpes de calor, infecciones fúngicas sistémicas, neonatos, etc. Causas de falsos negativos podrían ser las siguientes: etapas iniciales de la infección, infecciones localizadas, etc. (4).

En conclusión, la PCT es eficaz para descartar la presencia de infección bacteriana dada su elevada E, lo que implica la reducción de la instauración de tratamiento antibiótico inadecuado en infecciones no bacterianas. Sin embargo, debido a su baja S sería necesaria la reevaluación de la infección bacteriana.

Dado que los estudios realizados se han llevado a cabo en el ámbito hospitalario, algunos autores apuntan que sería necesaria la realización de estudios de coste-efectividad en distintos ámbitos sanitarios (atención primaria, urgencias hospitalarias, etc.) con el objetivo de determinar en qué medio resultan más coste-efectivos los test de PCT, y por lo tanto elaborar protocolos de utilización de estos test en infecciones del tracto respiratorio inferior (29).

Evaluación económica

Las infecciones respiratorias se diagnostican a través de síntomas, signos y hallazgos radiológicos que no siempre son específicos de las infecciones bacterianas. A pesar de que no se han encontrado estudios de evaluación económica de la tecnología, basarse en hallazgos clínicos y exploratorios para decidir la administración de tratamiento antibiótico posiblemente lleve a un abuso en la prescripción. La disponibilidad de marcadores biológicos que faciliten este diagnóstico etiológico más rápidamente repercutiría en un uso más adecuado de antibióticos y, consecuentemente, en un menor gasto sanitario. Sin embargo, hay que tener en cuenta el gasto que supone la determinación de la PCT y que, en la decisión de administrar o no antibióticos, se recomienda una reevaluación clínica y de los niveles de PCT a las 24 horas (8).

Estado de desarrollo e implementación de la tecnología

Situación actual

Emergente¹.

Ámbito de aplicación

Servicios de urgencias hospitalarias.

Relación con tecnologías previas

Complementaria.

Tecnología previa a la que apoya o sustituye

Complementa el diagnóstico diferencial basado en la sospecha clínica y con radiología de tórax. Sustituiría a otros test de diagnóstico rápido con menor sensibilidad y especificidad. Las técnicas a las que complementa aunque no substituye serían cultivo y PCR.

País y/o centro donde se conozca que se utiliza la tecnología

No se ha localizado información sobre los países en los que se emplea esta técnica.

La mayoría de los estudios localizados en esta revisión proceden de países europeos (uno de Francia, dos de Alemania, dos de Suiza y dos de Dinamarca). Tres estudios proceden de Asia (Pakistán, China, Hong Kong) y otro de EUA.

1 Se define como aquella tecnología que todavía no ha sido adoptada por el sistema sanitario. En el caso de dispositivos médicos sería antes de su comercialización, en los 6 meses siguientes a su comercialización o cuando está comercializada pero con una difusión inferior al 10 % o es empleada en un reducido número de centros sanitarios (tomada de la página web de EUROSCAN; <http://www.euroscan.bham.ac.uk/terminology.htm>).

Requerimientos para usar la tecnología

Formación

Formación habitual de técnicos de laboratorio.

Equipamiento

Se consultaron los manuales de instrucciones de los diferentes dispositivos. No se localizó el manual de instrucciones para el VIDAS® BRAHMS PCT.

El PCT sensitive Kryptor® incluye el anticuerpo policlonal (Cryptate-Conjugate) y el monoclonal (XL665 conjugate) y un diluyente (suero humano). Las soluciones para la calibración, el control y el buffer no están incluidas en el kit.

En el caso del test PCT sensitive LIA, el kit incluye los anticuerpos anti-PCT, soluciones estándar y controles, solución de lavado y buffer.

El ELECSYS® BRAHMS PCT y ADVIA Centaur® BRAHMS PCT se comercializan con los reactivos necesarios para 100 determinaciones.

Organización

Ninguno.

Recursos humanos

Ninguno.

Proveedores

Nombre de la empresa y denominación comercial de la tecnología

BRAHMS, Aktiengesellschaft, (BRAHMS AG). Hennigsdorf, Alemania.

- BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR®.
- BRAHMS PCT sensitive LIA.
- VIDAS® BRAHMS PCT.
- ELECSYS® BRAHMS PCT.
- ADVIA Centaur® BRAHMS PCT

Coste de la tecnología

Para el test BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR® el coste por determinación osciló entre 12-15 € (8). No se recuperaron datos de costes para el resto de los test.

Difusión esperada de la tecnología

Muy alta.

Impacto de la tecnología

Impacto en la salud

Los test de determinación de los niveles séricos de PCT pueden contribuir a un diagnóstico etiológico temprano de las infecciones del tracto respiratorio, por lo que se evitarían complicaciones derivadas de la infección. Por otro lado, podría suponer una menor prescripción de tratamiento antibiótico, lo que implicaría una menor tasa de reacciones adversas a medicamentos además de una posible reducción de resistencias bacterianas.

Impacto ético

Ninguno.

Impacto social

Ninguno.

Impacto legal

Ninguno.

Impacto económico

A pesar del coste que supone la implantación de los test de determinación de PCT, la menor prescripción de antibióticos, debido a uso adecuado, prevista cuando el tratamiento antibiótico es guiado por PCT, debería contribuir a una reducción del gasto farmacéutico.

Nivel de evidencia

Para evaluar el grado de evidencia se utilizó una adaptación de la clasificación utilizada por el *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (30). Según esta escala el nivel de evidencia es 2 (moderada documentación científica).

Tabla 3.- Clasificación de la calidad de la evidencia traducida y adaptada de una clasificación del <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> (30).		
Nivel de evidencia		Naturaleza de la evidencia presentada
1	Buena documentación científica.	Existen publicados al menos dos estudios independientes de alta calidad.*
2	Moderada documentación científica.	Un estudio de alta calidad o al menos dos estudios de calidad media con resultados consistentes publicados.
3	Pobre documentación científica.	Al menos dos estudios de calidad media publicados.
4	Ninguna documentación científica.	Estudios de baja calidad.

* La calidad depende del tipo de estudio, del tamaño de la muestra y de la realización de un análisis. Algunos ejemplos son ensayos aleatorios controlados con resultados consistentes o revisiones sistemáticas de alta calidad.

Bibliografía

- (1) World Health Organization (WHO). WHO report on infectious disease: overcoming antimicrobial resistance. Geneva: WHO; 2000.
- (2) Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004; 39:206-17.
- (3) Fernández-Villar A, Leiro V. Biomarcadores en las infecciones respiratorias comunitarias: ¿Una realidad? *Pneuma*. 2009; 5(2):48-51.
- (4) Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly*. 2005; 135(31-32):451-60.
- (5) Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clinica chimica acta*. 2002; 323(1-2):17-29.
- (6) Schuetz P, Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections--hope for hype? *Swiss Med Wkly*. 2009; 139(23-24):318-26.
- (7) B.R.A.H.M.S Aktiengesellschaft. B.R.A.H.M.S PCT International. Berlin: B.R.A.H.M.S Aktiengesellschaft; 2010 [citado 15 sep 2010]. Disponible en: http://www.procalcitonin.com/default.aspx?tree=_0
- (8) National Horizon Scanning C. Serum procalcitonin (PCT) as a marker of bacterial lower respiratory tract infection: horizon scanning technology briefing. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC) 2007.
- (9) B.R.A.H.M.S Aktiengesellschaft. Guide for the clinical use of procalcitonin (PCT). In diagnosis and monitoring of sepsis. B.R.A.H.M.S Aktiengesellschaft; 2008 [citado 15 sep 2010]. Disponible en: http://www.procalcitonin.com/default.aspx?tree=_5_3&key=service5
- (10) Martínez Ortíz de Zárate M. Aspectos epidemiológicos de las infecciones en las Áreas de Urgencias. *Emergencias*. 2001; 13:S44-S50.
- (11) Barberán J, Giménez MJ, Aguilar L, Prieto J. Evidencia científica y concepción global del tratamiento empírico de la infección de vías respiratorias bajas en la comunidad. *Rev Esp Quimioterap*. 2004; 17(4):317-24.

- (12) Moya Mir MS, Muñoz Rubio E. Epidemiología de la exacerbación de la EPOC y de la infección respiratoria en urgencias. *Emergencias*. 2005; 17:S4-S6.
- (13) Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene. Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España, 2009. Madrid: Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene; 2009 [citado 18 oct 2010]. Disponible en: http://www.vhebron.net/preventiva/epine/informe_epine_2009_espana.pdf
- (14) World Health Organization. The global burden of disease, 2004 update. Geneva: World Health Organization; 2008.
- (15) Monge V, San-Martín VM, González A. The burden of community-acquired pneumonia in Spain. *Eur J Public Health*. 2001; 11(4):362-4.
- (16) Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de morbilidad hospitalaria 2008. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2008 [citado 31 ago 2010]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p414/a2008/&file=pcaxis>
- (17) World Health Organization. Disease and injury country estimates. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2010 [citado 19 abr 2010]. Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/index.html
- (18) Tang H, Huang T, Jing J, Shen H, Cui W. Effect of Procalcitonin-Guided Treatment in Patients with Infections: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Infection*. 2009; 37(6):497-507.
- (19) Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 302(10):1059-66.
- (20) Kristoffersen KB, Sogaard OS, Wejse C, Black FT, Greve T, Tarp B, et al. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission--a randomized trial. *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15(5):481-7.
- (21) Krüger S, Ewig S, Papassotiriou J, Kunde J, Marre R, von Baum H, et al. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow

for individual prediction of etiology in patients with CAP: results from the German competence network CAPNETZ. *Respir Res.* 2009; 10:65.

- (22) Ip M, Rainer TH, Lee N, Chan C, Chau SS, Leung W, et al. Value of serum procalcitonin, neopterin, and C-reactive protein in differentiating bacterial from viral etiologies in patients presenting with lower respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007; 59(2):131-6.
- (23) Holm A, Pedersen SS, Nexoe J, Obel N, Nielsen LP, Koldkjaer O, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for predicting pneumonia in adults with lower respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract.* 2007; 57(540):555-60.
- (24) Daubin C, Parienti JJ, Fradin S, Vabret A, Ramackers M, Terzi N, et al. Procalcitonin levels and bacterial aetiology among COPD patients admitted to the ICU with severe pneumonia: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2009; 9:157.
- (25) Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, Yealy DM, Kong L, Martino M, et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med.* 2008; 52(1):48-58.
- (26) Stolz D, Christ-Crain M, Gencay MM, Bingisser R, Huber PR, Muller B, et al. Diagnostic value of signs, symptoms and laboratory values in lower respiratory tract infection. *Swiss Med Wkly.* 2006; 136(27-28):434-40.
- (27) Khan DA, Rahman A, Khan FA. Is procalcitonin better than C-reactive protein for early diagnosis of bacterial pneumonia in children. *J Clin Lab Anal.* 2010; 24(1):1-5.
- (28) Schützle H, Forster J, Superti-Furga A, Berner R. Is serum procalcitonin a reliable diagnostic marker in children with acute respiratory tract infections? A retrospective analysis. *Eur J Pediatr.* 2009; 168(9):1117-24.
- (29) Cals JW, Metlay JP. Procalcitonin-based guidelines and lower respiratory tract infections. *JAMA.* 2010; 303(5):418.
- (30) Sbu Alert-Early Assessment of new Health Technologies. Therapeutic Hypothermia after Resuscitation from Cardiac Arrest. Stockholm: SBU; 2008 citado 1 septiembre]. Disponible en: http://www.sbu.es.se/upload/Publicationer/Content0/3/Therapeutic_Hypothermia_Resuscitation_Cardiac_Arrest_200602.pdf

Anexo 1. Resultados de estudios sobre la efectividad de los IGRAs en el diagnóstico de la infección tuberculosa

Autores (año) localización	Diseño de estudio/ tamaño muestral	Población objeto de estudio	Prueba evaluada/ comparación	Resultados	Comentarios																		
Khan et al (2010) (27) Pakistán	Estudio de casos y controles. Patología: 46 niños con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y 46 niños sanos (controles). Ámbito: servicios de pediatría de hospitales terciarios.	Edad (media): 4 años (1-12). 61 % niños. Se excluyeron: pacientes con infecciones crónicas, infecciones virales recurrentes y fibrosis quística.	VIDAS BRAHMS PCT. Prueba de comparación: cultivo sangre/esputo y test serológicos (ELISA).	Los niños con NAC presentaron un nivel de PCT medio significativamente mayor que controles (2,69 ng/ml [0,300-13,00] frente a 0,45 ng/ml [0,10-2,00]). <table><tr><td>Punto de corte (ng/ml)</td><td>S (%)</td><td>E (%)</td><td>LR+</td><td>LR-</td><td>OR</td></tr><tr><td>≥0,5 ng/ml</td><td>87</td><td>59</td><td>2,12</td><td>0,22</td><td>9,63</td></tr><tr><td>≥1 ng/ml</td><td>83</td><td>72</td><td>2,96</td><td>0,24</td><td>12,33</td></tr></table> Curva ROC para los niveles de PCT al ingreso, AUC: 0,89 (IC95 %: 0,83-0,96). Los autores indicaron que el punto de corte óptimo se sitúa en 1 ng/ml.	Punto de corte (ng/ml)	S (%)	E (%)	LR+	LR-	OR	≥0,5 ng/ml	87	59	2,12	0,22	9,63	≥1 ng/ml	83	72	2,96	0,24	12,33	El objetivo del estudio fue determinar si la PCT presenta una mayor validez como marcador de neumonía bacteriana que la proteína C reactiva en niños. No indicaron los IC95 % de las medidas de validez de la prueba.
Punto de corte (ng/ml)	S (%)	E (%)	LR+	LR-	OR																		
≥0,5 ng/ml	87	59	2,12	0,22	9,63																		
≥1 ng/ml	83	72	2,96	0,24	12,33																		
Daubin et al (2009) (24) Francia	Serie de casos. Patología: 34 pacientes con exacerbación de EPOC. Ámbito: UCI.	Edad (media): 70±10 años. 82 % hombres. 22 pacientes recibieron el alta y 12 fallecieron: 8 de un shock séptico, 3 de fallo relacionado con EPOC y 1 de broncoespasmo complicado con fallo cardíaco.	PCT sensitive Kryptor®. Sensibilidad funcional*: 0,06 ng/ml. La PCT fue medida al ingreso en UCI, a las 6 h y las 24 h. Pruebas de comparación: PCR, cultivo de esputo/ aspirado traqueal y hemocultivo.	Resultados de PCT en 32 pacientes. Los pacientes fueron clasificados en función del nivel de PCT máximo. El PCT < 0,1 ng/ml (baja probabilidad de infección) en 3 pacientes, 0,1-0,25 ng/ml (improbable o posible infección) en 7 pacientes y > 0,25 ng/ml (alta probabilidad de infección) en 22 pacientes. En este último grupo 20 pacientes presentaron un nivel de PCT > 0,5 ng/ml. <table><tr><td>Infección bacteriana (n.º sujetos)</td><td>PCT< 0,1 ng/ml</td><td>PCT: 0,1-0,25 ng/ml</td><td>PCT > 0,25 ng/ml</td></tr><tr><td>Sí</td><td>0</td><td>4</td><td>6+3 coinfección</td></tr><tr><td>No</td><td>3</td><td>3</td><td>2</td></tr><tr><td>Total</td><td>3</td><td>7</td><td>11</td></tr></table> En 11/22 pacientes con nivel de PCT > 0,25 ng/ml no encontraron ningún patógeno.	Infección bacteriana (n.º sujetos)	PCT< 0,1 ng/ml	PCT: 0,1-0,25 ng/ml	PCT > 0,25 ng/ml	Sí	0	4	6+3 coinfección	No	3	3	2	Total	3	7	11	Los autores declararon la no existencia de conflicto de intereses.		
Infección bacteriana (n.º sujetos)	PCT< 0,1 ng/ml	PCT: 0,1-0,25 ng/ml	PCT > 0,25 ng/ml																				
Sí	0	4	6+3 coinfección																				
No	3	3	2																				
Total	3	7	11																				

Autores (año) localización	Diseño de estudio/ tamaño muestral	Población objeto de estudio	Prueba evaluada/ comparación	Resultados	Comentarios																				
Krüger et al (2009) (21) Alemania	Serie de casos. Patología: 1337 pacientes con NAC. Ámbito: no se indica.	Edad media: 62 años ± 18 (rango 18-98 años) 55 % hombres 67,2 % pacientes hospitalizados y 32,8 % ambulatorios. 472 pacientes presentaron infección bacteriana, 190 infección por bacterias atípicas, 39 infección vírica y 58 infección mixta. Se excluyeron: < 18 años, pacientes con inmunosupresión, tuberculosis o neumonía nosocomial.	PCT sensitive Kryptor®. Límite detección: 0,02 ng/ml. Sensibilidad funcional: 0,06 ng/ml. Pruebas de comparación: -hemocultivo y serología para bacterias atípicas -cultivo de esputo y aspirado faríngeo para bacterias típicas y virus -antígenos en orina para L. pneumophila y S. pneumoniae	Los valores de la PCT son significativamente mayores en la NAC debida a bacterias clásicas comparada con la causada por bacterias atípicas o virus. No encontraron diferencias significativas entre bacterias atípicas y virus, ni entre distintas bacterias atípicas: Mycoplasma, Legionella y Chlamydia. Para diferenciar NAC por S. pneumoniae de la NAC por bacterias atípicas y virus obtenien: -Punto de corte de 0,1 ng/ml: OR= 8,3 (IC95 % 4,8-14,5) -Punto de corte de 0,25 ng/ml: OR= 3,2 (IC95 % 2,1-5) El nivel medio PCT en pacientes con NAC no grave (CRB-65: 0-1) fue significativamente inferior (0,12 ng/ml) comparado con pacientes con NAC grave (CRB-65: 2-4) (0,36 ng/ml). Curva ROC para predecir NAC grave (CRB-65 > 1), el AUC: 0,69 (IC95 %: 0,66-0,71). Para un punto de corte PCT: 0,1 ng/ml observaron una OR = 3,7 (CI95 %: 2,6-5,2) para el diagnóstico de NAC severa.	Declarado conflicto de interés. Escala CRB-65 (0-4) mide la severidad de la NAC. Consiste en 4 variables: confusión, tasa respiratoria: 30/min, P sistólica < 90 mmHg o P diastólica ≤ 60 mmHg y edad ≥ 65 años. Se otorga un punto por cada parámetro.																				
Schützle et al (2009) (28) Alemania	Serie de casos. Patología: 1.154 niños con infecciones del tracto respiratorio (neumonía, bronconeumonía y bronquitis). Ámbito: urgencias hospitalarias.	Edad (media): 22 meses (1 mes-17 años). El 58% son niños. Se excluyeron: inmunodeprimidos, neonatos, pacientes con defectos cardíacos congénitos, recibido tratamiento antibiótico previo o por otras infecciones en otras localizaciones.	PCT sensitive Kryptor®. Sensibilidad funcional: 0,06 ng/ml. Prueba de comparación: -PCR en aspirados nasofaríngeos y secreciones traqueales para virus y bacterias atípicas -Radiografía de tórax, cultivo de sangre/ aspirado nasofaríngeo para bacterias	Se realizó la determinación de PCT en 327 muestras. <table><thead><tr><th>Nivel de PCT (ng/ml)</th><th>N</th><th>Infección bacteriana (% sujetos)</th><th>Tratamiento antibiótico (% sujetos)</th></tr></thead><tbody><tr><td>< 0,1</td><td>132</td><td>30,3</td><td>28,8 (38/132)</td></tr><tr><td>< 0,25</td><td>225</td><td>32,9</td><td>32,9 (74/225)</td></tr><tr><td>≥ 0,25</td><td>102</td><td>49</td><td>52,9 (54/102)</td></tr><tr><td>≥ 0,5</td><td>63</td><td>60,3</td><td>60,3 (38/63)</td></tr></tbody></table> Se realizaron 157 cultivos de sangre y 10 resultaron positivos, todos con niveles PCT 0,25 ng/ml >, y 6 fueron bacterias atípicas.	Nivel de PCT (ng/ml)	N	Infección bacteriana (% sujetos)	Tratamiento antibiótico (% sujetos)	< 0,1	132	30,3	28,8 (38/132)	< 0,25	225	32,9	32,9 (74/225)	≥ 0,25	102	49	52,9 (54/102)	≥ 0,5	63	60,3	60,3 (38/63)	Las muestras de suero para determinación de PCT se obtuvieron con anterioridad. Almacenadas un máximo de 3 meses a -20 °C. Los autores no declararon conflicto de intereses. El test fue suministrado por BRAHMS.
Nivel de PCT (ng/ml)	N	Infección bacteriana (% sujetos)	Tratamiento antibiótico (% sujetos)																						
< 0,1	132	30,3	28,8 (38/132)																						
< 0,25	225	32,9	32,9 (74/225)																						
≥ 0,25	102	49	52,9 (54/102)																						
≥ 0,5	63	60,3	60,3 (38/63)																						

Autores (año) localización	Diseño de estudio/ tamaño muestral	Población objeto de estudio	Prueba evaluada/ comparación	Resultados	Comentarios																																																	
Huang et al (2008) (25) EUA	Serie de casos. Patología: 1.651 pacientes con NAC. Ámbito: urgencias hospitalarias.	Edad (media): 65,0 ±18,5 años. 52 % hombres.	PCT sensitive Kryptor®. Sensibilidad funcional: 0,06 ng/ml. Comparación: con pruebas clínicas y radiológicas.	Si el punto de corte se fijaba en nivel un PCT ≥ 0,1 ng/ml, la S: 35%, E: 92%, LR+: 1,41 (IC95%: 1,32-1,51) y LR-: 0,22 (IC95 %: 0,11-0,43).	El objetivo del estudio fue determinar si la PCT tiene valor pronóstico de la NAC. No declarado conflicto de intereses.																																																	
Ip et al (2007) (22) Hong Kong	Estudio casos y controles. Patología: 267 pacientes con infección (139 bacteriana y 128 vírica) del tracto respiratorio inferior y 146 controles sanos. Ámbito: urgencias.	Edad media grupo con infección: 69,7 años y grupo control: 61,9 años. Ratio mujer/hombre en grupo con infección: 1:1,15 y 3,1:1 en grupo control.	PCT sensitive Kryptor®. Sensibilidad funcional: 0,06 ng/ml. Comparan frente a hemocultivo, cultivo de esputo para bacterias y frente a serología para virus.	<table border="1"><thead><tr><th>Punto de corte (µg/L)</th><th>S (%)</th><th>E (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>≥0,1 ng/ml</td><td>60,4</td><td>79,6</td></tr><tr><td>≥0,5 ng/ml</td><td>36,0</td><td>90,5</td></tr></tbody></table> Curva ROC para diferenciar entre infección bacteriana y vírica: AUC = 0,77 (IC95% 0,72-0,82). Estudiaron la efectividad diagnóstica de la combinación de este marcador con la PCR y la neopterina obteniendo, en este caso un AUC: 0,856 (IC95% 0,820-0,893).	Punto de corte (µg/L)	S (%)	E (%)	≥0,1 ng/ml	60,4	79,6	≥0,5 ng/ml	36,0	90,5	La S y E se calcularon agrupando a pacientes con infección vírica y controles sanos. No declarado conflicto de interés.																																								
Punto de corte (µg/L)	S (%)	E (%)																																																				
≥0,1 ng/ml	60,4	79,6																																																				
≥0,5 ng/ml	36,0	90,5																																																				
Holm et al (2007) (23) Dinamarca	Serie de casos. Patología: 357 pacientes (98 % de la población incluida) con infección del tracto respiratorio inferior. Ámbito: atención primaria.	Edad media= 50 años. 47% hombres En 69 (19 %) de los 357 pacientes presentó infección bacteriana: Streptococcus pneumoniae en 23 pacientes y Mycoplasma pneumoniae en 11.	PCT sensitive Kryptor®. Sensibilidad funcional*: 0,06 ng/ml. Límite detección: 0,02 ng/ml. Comparan frente al cultivo de esputo, sangre y PCR (bacterias atípicas y virus).	<table border="1"><thead><tr><th>Etiología</th><th>Pto. de corte (ng/ml)</th><th>S (%)</th><th>E (%)</th><th>VPP (%)</th><th>VPN (%)</th><th>OR (IC95%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Bacteriana</td><td>> 0,06</td><td>51</td><td>64</td><td>25</td><td>85</td><td>1,89 (1,11-3,21)</td></tr><tr><td></td><td>> 0,08</td><td>31</td><td>81</td><td>27</td><td>83</td><td>1,86 (1,03-3,36)</td></tr><tr><td>Neumococo</td><td>> 0,06</td><td>74</td><td>63</td><td>12</td><td>97</td><td>4,92 (1,89-12,82)</td></tr><tr><td></td><td>> 0,08</td><td>52</td><td>81</td><td>16</td><td>96</td><td>4,51 (1,91-10,89)</td></tr><tr><td>Mycoplasma</td><td>> 0,06</td><td>9</td><td>60</td><td>< 1</td><td>95</td><td>0,15 (0,02-1,20)</td></tr><tr><td></td><td>> 0,08</td><td>9</td><td>78</td><td>1</td><td>96</td><td>0,35 (0,44-2,77)</td></tr></tbody></table> Curva ROC para predecir etiología bacteriana, AUC: 0,61 (IC95 % no indicado).	Etiología	Pto. de corte (ng/ml)	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	OR (IC95%)	Bacteriana	> 0,06	51	64	25	85	1,89 (1,11-3,21)		> 0,08	31	81	27	83	1,86 (1,03-3,36)	Neumococo	> 0,06	74	63	12	97	4,92 (1,89-12,82)		> 0,08	52	81	16	96	4,51 (1,91-10,89)	Mycoplasma	> 0,06	9	60	< 1	95	0,15 (0,02-1,20)		> 0,08	9	78	1	96	0,35 (0,44-2,77)	Estudian si los niveles de PCT sérica discriminan entre etiología bacteriana y no bacteriana y, de forma específica, entre neumococo/ no neumococo y entre micoplasma /no micoplasma. No declarado conflicto de interés.
Etiología	Pto. de corte (ng/ml)	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	OR (IC95%)																																																
Bacteriana	> 0,06	51	64	25	85	1,89 (1,11-3,21)																																																
	> 0,08	31	81	27	83	1,86 (1,03-3,36)																																																
Neumococo	> 0,06	74	63	12	97	4,92 (1,89-12,82)																																																
	> 0,08	52	81	16	96	4,51 (1,91-10,89)																																																
Mycoplasma	> 0,06	9	60	< 1	95	0,15 (0,02-1,20)																																																
	> 0,08	9	78	1	96	0,35 (0,44-2,77)																																																

Autores (año) localización	Diseño de estudio/ tamaño muestral	Población objeto de estudio	Prueba evaluada/ comparación	Resultados						Comentarios
				Grupo población	Punto de corte (ng/ml)	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	
Stolz et al (2006) (26) Suiza	Serie de casos. Patología: 243 pacientes con sospecha de infección del tracto respiratorio inferior (87 con NAC, 60 con exacerbaciones de EPOC, 59 con bronquitis aguda, 13 con exacerbaciones de asma y 24 otros diagnósticos. Ámbito: urgencias hospitalarias.	Edad (media): 64 años (17-96). El 52 % de los pacientes fueron hombres. En función de los resultados microbiológicos se establecieron subgrupos: -32 pacientes con infección bacteriana (confirmada por cultivo de sangre/esputo) -86 pacientes con infección autolimitada -125 pacientes con posible de infección bacteriana	PCT sensitive Kryptor®. Sensibilidad funcional: 0,06 ng/ml. Prueba de comparación: cultivo microbiológico en sangre/esputo/ lavado broncoalveolar para bacterias y test serológicos para virus. Todas las determinaciones fueron realizadas al inicio del estudio y a las 2-3 semanas.	Patientes con infección bacteriana + infección autolimitada (se excluyen posible infección bacteriana): 118.	≥ 0,1 ng/ml	94	72	55	97	
				Patientes con infección bacteriana (se incluyen posible infección bacteriana) + infección autolimitada: 243.	≥ 0,25 ng/ml	84	98	93	94	
				Patientes con infección bacteriana + infección autolimitada: 243.	≥ 0,1 ng/ml	67	72	81	54	
				Patientes con infección bacteriana + infección autolimitada (se incluyen posible infección bacteriana): 243.	≥ 0,25 ng/ml	50	98	98	52	
				Patientes con infección bacteriana + infección autolimitada (se incluyen posible infección bacteriana): 243.	≥ 0,1 ng/ml	94	72	23	98	
				Patientes con infección bacteriana + infección autolimitada (se incluyen posible infección bacteriana): 243.	≥ 0,25 ng/ml	84	75	34	96	

S: sensibilidad. **E:** especificidad. **VPP:** valor predictivo positivo. **VPN:** valor predictivo negativo. **IC 95 %:** intervalo de confianza al 95 %. **AUC:** área bajo la curva (area under curve). **LR+:** razón de verosimilitudes positiva o coeficiente de probabilidades positivo (positive likelihood ratio). **LR-:** razón de verosimilitudes negativo o coeficiente de probabilidades negativo (negative likelihood ratio).

*Sensibilidad funcional: menor concentración de analito que puede determinarse con un CV (coeficiente de variación) interensayo < 20 %.

A: NAC de origen vírico frente a bacteriano o atípico. B: NAC de origen vírico o atípico frente a bacteriano.

Anexo 2. Estudios sobre tratamiento antibiótico guiado por PCT

Autores (año) localización	Diseño de estudio/ tamaño muestral	Población objeto de estudio	Prueba evaluada/ comparación	Resultados	Comentarios
Tang et al (2009) (18) Zhejiang (China)	Metaanálisis. Incluyeron 7 ensayos clínicos. El tamaño de los estudios osciló de 72 a 458 pacientes.	Cuatro estudios incluyeron pacientes con infección del tracto respiratorio, dos incluyeron pacientes con sepsis y un estudio evaluó a pacientes con infección grave (UCI). Excluyeron pacientes con inmunosupresión severa y fibrosis quística en todos los estudios, y pacientes con neumonía nosocomial y tuberculosis activa en tres. No se encontraron diferencias significativas en los pacientes incluidos en los distintos estudios.	PCT sensitive Kryptor®. No se indica la prueba de comparación. Seguimiento: 8-42 días. Seguimiento a largo plazo: 4-6 meses (3 estudios).	Se muestran los resultados de 4 estudios que incluyeron sujetos con infección del tracto respiratorio. El tratamiento antibiótico guiado por PCT disminuye la tasa de prescripción antibiótica al ingreso comparado con la prescripción estándar. OR agrupado= 0,506 (IC95 % 0,29-0,88). El grupo con prescripción guiada por PCT presentó una menor duración del tratamiento antibiótico con respecto al grupo con prescripción estándar (diferencia media (días): 2,785, IC95 % 1,225-4,345). Además los sujetos con prescripción antibiótica guiada por PCT tuvieron una menor estancia en UCI respecto al grupo estándar (diferencia media (días): 3,49, IC95 % 1,28-5,70). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en la duración de estancias hospitalarias (diferencia media (días): 1,003, IC95 % -0,430-2,437) y mortalidad (OR: 0,838, IC95 % 0,571-1,229).	Estudian la efectividad del prescripción antibiótica guiada por PCT frente a la prescripción estándar (no descrito). Cinco estudios proceden de Suiza, 1 de Alemania y otro de Checoslovaquia.

Autores (año) localización	Diseño de estudio/ tamaño muestral	Población objeto de estudio	Prueba evaluada/ comparación	Resultados	Comentarios
Kristoffersen et al (2009) (20) Dinamarca	Ensayo clínico aleatorizado controlado. Se incluyeron 210 pacientes con sospecha de infección del tracto respiratorio inferior (NAC, exacerbaciones de EPOC; bronquitis aguda, asma aguda).	103 pacientes en grupo tratamiento guiado por PCT. 107 pacientes en grupo tratamiento estándar. Edad (media): 67,2±17,6 años en el grupo guiado por PCT y 67±15, 6 años en el grupo estándar. En el grupo guiado por PCT el 52 % fueron hombres y el 54 % en grupo estándar. El 2 % de los pacientes presentaron infecciones víricas. El 20 % de los pacientes del grupo guiado con PCT y el 14 % de los pacientes en el grupo estándar presentaron otros diagnósticos.	PCT sensitive Kryptor®. Sensibilidad funcional: 0,06 ng/ml. Prueba de comparación: radiografía de tórax, cultivo en sangre.	El 62 % de los pacientes presentaron un nivel de PCT < 0,25 ng/ml y el 21 % presentaron un nivel de PCT ≥ 0,5 ng/ml. En el grupo con tratamiento guiado por PCT, el 85 % de los pacientes recibieron antibióticos mientras que en el grupo con tratamiento estándar lo recibieron el 79 % (p: 0,25). La duración media del tratamiento antibiótico (días) fue significativamente menor en sujetos con prescripción guiada por PCT (5,1 [4,4-6,0]) frente al grupo estándar (6,8 [5,9-7,7]). No se encontraron diferencias significativas en la duración de la estancia hospitalaria entre ambos grupos. En el subgrupo de pacientes con EPOC se encontraron diferencias significativas en la duración de estancia hospitalaria entre el grupo con prescripción guiada por PCT (4,8 IC95 % 3,8-6,1) frente prescripción estándar (7,1 IC95 % 5,9-8,5).	Evaluaron la utilidad de los niveles de PCT en el uso de antibióticos en infecciones del tracto respiratorio inferior. Los autores declararon la inexistencia de conflicto de intereses.

Autores (año) localización	Diseño de estudio/ tamaño muestral	Población objeto de estudio	Prueba evaluada/ comparación	Resultados	Comentarios
Schuetz et al (2009) (19) Suiza	Ensayo clínico aleatorizado, controlado, multicéntrico de no inferioridad. Muestra: 1359 pacientes con infección del tracto respiratorio inferior. Población procedente de los servicios de urgencias de 6 hospitales terciarios.	671 pacientes: grupo de tratamiento guiado por PCT (925 con NAC, 228 con exacerbación de EPOC, 151 bronquitis aguda y 55 otros diagnósticos), 688 pacientes: grupo de prescripción estándar. Edad (mediana): -Grupo PCT: 73 años (59-82) -Grupo control: 72 años (59-82) 59,9 % hombres en grupo PCT y 55,2 % en controles. Excluyeron pacientes con inmunosupresión grave, neumonía nosocomial, ADVP y comorbilidades.	PCT sensitive Kryptor® PCT. Sensibilidad funcional: 0,06 ng/ml. Los niveles de PCT fueron determinados al inicio en el estudio, a los 3, 5 y 7 días tras el diagnóstico de la infección, y al alta. El tratamiento antibiótico fue retirado si el nivel PCT ≤ 0,25 ng/ml.	Disminución de prescripción antibiótica en grupo guiado por PCT comparado con grupo control (diferencia %: 12,2 % [IC95 % 8,1-16,3]). También en NAC (8,5 % [IC95 % 5,6-11,3]), exacerbación de EPOC (21,2 % [IC95 % 8,5-33,2]) y bronquitis aguda (26,8 % [IC95 % 11,5-40,7]). La duración de las estancias hospitalaria (media, días) fue similar en el grupo con prescripción guiada por PCT frente a grupo estándar. Tampoco se encontraron diferencias significativas en los distintos subgrupos.	Estudian la efectividad de la prescripción antibiótica guiada por PCT frente a prescripción estándar (no descrito). Declarado conflicto de interés.

S: sensibilidad. **E:** especificidad. **VPP:** valor predictivo positivo. **VPN:** valor predictivo negativo. **IC 95 %:** intervalo de confianza al 95 %. **OR:** Odds Ratio.
*Sensibilidad funcional: menor concentración de analito que puede determinarse con un CV (coeficiente de variación) interensayo < 20 %.

