

Estudio de concordancia entre nivel plasmático de proteína C reactiva (PCR) y uso de antibióticos en una unidad de pediatría

Francisco Riedemann G.¹, Gastón Duffau T².

Resumen

La proteína C reactiva (PCR) es un mediador de fase aguda de uso frecuente como una herramienta para tratar de diferenciar infecciones bacterianas y virales, pese a que la utilidad para este efecto no cuenta con apoyo de la evidencia científica disponible. En este trabajo se revisaron los resultados de las PCR expresadas en mg/dl, obtenidas en nuestro hospital, evaluando la concordancia entre el nivel de PCR obtenido y la indicación de tratamiento antibiótico. *Pacientes y Método:* Se evaluaron 165 exámenes obtenidos de los archivos del laboratorio de nuestro hospital seleccionándose aquellos correspondientes a pacientes cursando un cuadro febril sin tratamiento antibiótico en el que la PCR haya sido incluida entre los exámenes de laboratorio solicitados en la evaluación inicial. Posteriormente, se evaluó la concordancia entre valores altos de PCR (≥ 60) y la indicación de antibióticos. *Resultados:* Se observó una baja concordancia, con un índice kappa de 0,479, demostrando que el médico tratante frecuentemente no considera el resultado obtenido de PCR para el efecto de decidir el uso de antibióticos. *Conclusión:* La baja concordancia entre los niveles de PCR y el uso de antibióticos debe ser considerada al momento de evaluar la relación costo beneficio de este examen.

(**Palabras clave:** antibiótico, infección bacteriana, proteína C reactiva, pediatría).

Rev Chil Pediatr 77 (6); 594-598, 2006

Equivalence study between plasmatic C reactive protein level and antibiotic use in a pediatrics unit

Background: C-reactive protein (CRP) is a commonly used inflammatory acute-phase mediator that constitutes a useful tool for differentiating bacterial from viral infections, although its role is not clearly supported by scientific evidence. We review the results of CRP exams done in our hospital, checking the concordance between CRP level obtained and use of antibiotics, in order to evaluate if the physician considers these results when deciding the use of antibiotics. **Method:** Evaluation of 165 exams in laboratory records of our hospital, in order to select those belonging to patients with a febrile syndrome without receiving antibiotics, in which CRP was taken in the first laboratory evaluation. Analysis of concordance between high levels of CRP (≥ 60) and use of antibiotics. **Results:** We observed low concordance (kappa index of 0.479), showing that physicians frequently do not consider CRP results when deciding the use of antibiotics. **Conclusions:** Low concordance between levels of CRP and use of antibiotics must be considered at the moment of evaluating the cost-benefit ratio of this specific test. (**Key Words:** Antibacterial agents, bacterial infections, C-reactive protein, pediatrics).

Rev Chil Pediatr 77 (6); 594-598, 2006

1. Médico Pediatra. Hospital Roberto del Río, Santiago, Chile.

2. Médico Pediatra, Profesor Titular Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina Universidad de Chile, Sede Norte. Hospital Roberto del Río, Santiago, Chile.

INTRODUCCIÓN

La Proteína C Reactiva (PCR) es un examen de uso masivo en nuestro medio, sólo limitado en la mayoría de los centros por la disponibilidad de recursos económicos. Frecuentemente se solicita en los casos de pacientes febriles con el fin de apoyar la sospecha de una etiología bacteriana.

Se ha discutido históricamente sobre la utilidad de la toma de PCR para decidir la indicación de antibióticos en las infecciones pediátricas, pudiendo encontrarse gran cantidad trabajos científicos al respecto con resultados variables³⁻¹², siendo actualmente en nuestro hospital un tema que en la práctica no demuestra consenso debido entre otras razones a su alto costo económico y a las dudas que existen sobre su real utilidad en estas materias.

Existen casos especiales en que la mayoría acepta el uso de este examen pese a estas observaciones, como lo son los recién nacidos, especialmente los nacidos prematuros, y los pacientes oncológicos inmunodeprimidos, pero la controversia se mantiene con respecto a los casos más frecuentes: los pacientes que ingresan desde la comunidad, sin patologías previas, portando un cuadro febril de etiología desconocida, en que se debe decidir el uso de antibióticos.

El Hospital Roberto del Río es el hospital base pediátrico del Servicio de Salud Metropolitano Norte. El año 2003, se constató un total de 14 531 egresos hospitalarios, 3 498 de los cuales ingresaron por alguna de las Unidades incluidas en esta revisión.

Durante el año 2004, la Unidad de Monitoreo Clínico-Epidemiológico del hospital, a solicitud de la dirección del establecimiento, realizó una revisión bibliográfica sistemática del tema concluyéndose que no existe actualmente en la literatura evidencia que respalde la utilidad de la PCR en pediatría en pacientes cursando cuadros agudos febriles, para distinguir la etiología de síndromes bacterianos o no bacterianos (virales) o para decidir iniciar o suspender tratamientos antibióticos¹.

Es nuestra opinión que además de la revisión de la evidencia científica es necesario conocer el uso que los médicos están dando a este examen en nuestro medio, por los que en éste trabajo retrospectivo se intenta detectar con qué frecuencia la indicación de

antibióticos es concordante con el resultado del examen solicitado.

OBJETIVOS

Determinar la concordancia entre el nivel obtenido de PCR y la indicación de antibióticos, específicamente entre los pacientes con resultados de PCR mayor o igual a 60, basados en la hipótesis de que la totalidad de estos pacientes deberían en teoría recibir antibióticos si dicha concordancia fuera perfecta.

Lo que se intenta verificar es si el médico que solicita el examen actúa o no conforme al resultado obtenido, por considerarse esto un requisito básico para tomar un examen a un paciente.

PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó una búsqueda retrospectiva en los libros de resultados de exámenes del archivo del laboratorio de nuestro hospital de todos los exámenes de PCR realizado en horarios diurnos o nocturnos durante los meses de marzo a diciembre de 2003 en cinco Unidades del Servicio de Pediatría de nuestro hospital: unidad de Aislamiento, unidad de Medicina, unidades de Pediatría General A y B, y unidad de Paciente Crítico, constituyendo estos los criterios de inclusión. Fueron criterios de exclusión: pacientes oncológicos, traumatológicos, neonatológicos. En los casos en que a un mismo paciente se le hubiese tomado más de una vez el examen se consideró solamente el primer resultado durante cada hospitalización.

La muestra mínima estimada para estudiar la hipótesis de $kappa = 0$ fue de 32 casos². La muestra efectivamente estudiada, fue notoriamente mayor.

Se revisaron las fichas clínicas de estos pacientes seleccionándose aquellos que no estaban recibiendo antibióticos al momento de solicitarse el examen.

Finalmente, se registró si se había indicado o no tratamiento antibiótico en las 24 horas siguientes a recibir el resultado.

La proteína C reactiva se determinó por método turbidimétrico, en el mismo laboratorio para todos los casos y empleando siempre la misma técnica, expresando los resultados en mg/dl.

Los resultados obtenidos fueron evaluados según el índice de concordancia kappa, que permite analizar la concordancia entre los parámetros evaluados, así como eliminar de este valor el grado de concordancia atribuible al azar.

La interpretación del valor o interés que tenga una determinada cifra de índice kappa va a depender de la situación patológica que se esté analizando. Los valores de dicho índice se clasifican en 6 grados (concordancia pobre, regular, moderada, substancial, casi perfecta y perfecta), siendo el grado de concordancia pobre aquel mínimamente por sobre lo explicable por el azar, es decir, para el propósito de nuestro estudio significaría una utilidad prácticamente nula para definir el uso o no de antibiótico; por lo tanto, para considerarse un índice confiable en este caso se esperarían valores en el nivel de substancial o aun mayores.

Considerando las características de la investigación (datos de laboratorio, sin identificación de los individuos) no se estimó imprescindible la evaluación por comité de ética.

RESULTADOS

Durante el período estudiado se solicitó un total de 268 exámenes en las circunstancias descritas previamente. En la tabla 1 se muestra la distribución entre las distintas Unidades del hospital que fueron evaluadas.

De los 268 se seleccionó a aquellos casos que al momento de la toma de muestra

y hasta la recepción del resultado se encontraban sin tratamiento antibiótico (165 casos) y luego se dividieron según si se indicó o no dicho tratamiento en las 24 horas siguientes (tabla 2).

Los resultados fueron en su mayoría niveles bajos de PCR (64,3% bajo 60 mg/dl), mostrando un promedio de 63,47 mg/dl, que se reduce a 58 al retirar 3 valores extremos, revelando de esta forma el tipo de distribución que tuvieron los resultados. El rango de distribución fue de 0 a 448 mg/dl.

Si bien a mayores valores de PCR mayor fue la frecuencia de uso de antibióticos no se observa una concordancia suficientemente elevada por sobre la explicable por el azar. Evaluada ésta mediante el índice kappa se obtiene un valor de 0,479 lo que corresponde a una concordancia sólo moderada (0,41–0,60) (tabla 3).

Tabla 1. PCR solicitadas entre 1 de marzo y 31 de diciembre de 2003, en 268 niños hospitalizados

Unidad	Cantidad de exámenes
Aislamiento	83
Medicina	23
UPC	65
UPG	97
Total	268

Tabla 2. Distribución de los valores de PCR en 165 niños hospitalizados sin tratamiento antibiótico al efectuar el examen, agrupados en intervalos de 20 puntos

	0-19,9	20-39,9	40-59,9	60-79,9	80-99,9	100-119,9
NN	42	19	12	4	4	1
NS	9	19	5	9	7	6
		38	17	13	11	7
120-139,9	140-159,9	160-179,9	180-199,9	200-219,9	220 o +	Total
1	1	0	0	0	3	87
3	6	2	2	2	8	78
4	7	2	2	2	11	165

NN = sin uso de antibióticos antes ni después del examen.

NS = inicio de antibióticos en las 24 horas siguientes al resultado del examen.

Tabla 3. Estudio de concordancia entre valor obtenido de PCR e indicación de antibióticos en 165 niños hospitalizados

		Valor PCR		
		> 60	< 60	
Indicación de antibióticos	Si	45	33	78
	No	14	73	87
		59	89	165

Proporción de acuerdo de los datos: 0,715

Proporción de acuerdo explicable por el azar: 0,453

Índice Kappa: $(0,715 - 0,453) / (1 - 0,453) = 0,262 / 0,547 = 0,479$ (concordancia moderada)

Rangos concordancia según índice kappa:

0,0 – 0,20 = pobre
0,21 – 0,40 = regular
0,41 – 0,60 = moderada
0,61 – 0,80 = substancial
0,81 – 0,99 = casi perfecta
1,0 = perfecta

COMENTARIO

En esta muestra se observa una distribución que concentra los resultados entre los valores mínimos de PCR. Dicha distribución hace también que se pueda obtener conclusiones con una mayor seguridad al evaluar el sector hacia la izquierda de la curva, dado que para cada intervalo en este sector la cantidad de casos es mucho mayor.

Si bien en general se observa mayor proporción de pacientes tratados con antibióticos entre aquellos con cifras mayores de PCR ($45/59 = 76,27\%$), existe también un porcentaje considerable de pacientes en que dicha conducta no se cumple, tanto por la no indicación de esta terapia en pacientes con cifras de PCR altas ($14/59 = 23,73\%$) como por el uso de antibióticos pese a valores bajos de PCR ($33/89 = 37,08\%$) (tabla 3), lo que va en relación con el bajo índice kappa obtenido.

Esto coincide con lo que se puede concluir de la revisión de la literatura publicada sobre este tema¹ no pareciendo haber suficiente evidencia que sustente el decidir la indicación o no de antibióticos frente a un valor aislado de PCR.

Debe considerarse que entre este grupo de pacientes existe un número desconocido

en que la razón inicial para solicitar el examen puede haber sido el obtener un valor basal con el cual iniciar una curva de valores que eventualmente podría haber sido útil durante la evolución del paciente, esto probablemente más frecuentemente en la Unidad de Paciente Crítico, pero es un dato que no se encontró explicitado en las fichas clínicas.

CONCLUSIONES

Basados en estos datos podemos concluir que en el servicio de pediatría general de nuestro hospital los valores de PCR tienen un peso definitivamente insuficiente al momento de decidir sobre el uso o no de antibióticos en pacientes con enfermedad febril aguda.

Si a esto sumamos que la evidencia internacional al respecto es a lo menos controversial para el uso de una toma aislada de PCR, debemos entonces considerar esta baja concordancia como un factor importante al momento de evaluar la relación costo beneficio de solicitar este examen para la población representada por esta muestra.

REFERENCIAS

- 1.- Herrera LP, Duffau TG: ¿Existen bases para el uso de la proteína C reactiva en la detección de infecciones bacterianas en niños? Rev Méd Chile 2005; 133: 541-6.
- 2.- Kramer MS, Feinstein AR: Clinical biostatistics. The biostatistics of concordance. Clin pharmacol ther 1981; 29:1 1-122.
- 3.- Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA: Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. Arch Dis Child 1999; 81: 417-21.
- 4.- Jaye DL, Waites KB: Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. PIDJ 1997; 16: 735-47.
- 5.- Da Silva O, Ohlsson A, Kenyon C: Accuracy of leucocyte and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. PIDJ 1995; 14: 362-6.
- 6.- Toikka P, Irjala K, Juvén T, et al: Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. PIDJ 2000; 19: 598-602.
- 7.- Gervais A, Galetto-Lacour A, Gueron T, et al:

- Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid tests for the management of children with urinary tract infection. *PIDJ* 2001; 20: 507-11.
- 8.- *Sasaki K, Fujita I, Hamasaki Y, Miyazaki S*: Differentiating between bacterial and viral infection by measuring both C- reactive protein and 2'-5'-oligoadenylate synthetase as inflammatory markers. *J Infect Chemother* 2002; 8: 76-80.
- 9.- *Van Diessel JT*: Procalcitonin and other markers of infection. What should be their role in clinical practice? *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 70-3.
- 10.- *Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Svedstrom E, Mertsola J, Ruuskanen O*: Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002; 57: 438-41.
- 11.- *Isaacman D, Burke B*: Utility of serum C-reactive protein for detection of occult bacterial infection in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 905-9.
- 12.- *Du Clos T, Mold C*: The role of C-reactive protein in the resolution of bacterial infection. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 289-93.