



informe

Test de PCR capilar en la sospecha de infección en atención primaria

Mejora de la adecuación de la práctica
asistencial y clínica (MAPAC)



2021

Vol. 2

NÚM. 1

Autores

Marta Gutiérrez Valencia

Leire Leache

Luis Carlos Saiz

Juan Erviti

*Los autores declaran no
tener conflictos de interés
en relación con el tema
objeto del informe*

3 de Noviembre 2020

índice

Introducción

Pregunta de investigación

Criterios para la selección de estudios

Estrategia de búsqueda y fuentes de evidencia

Análisis de datos

Revisión de la evidencia disponible

Pacientes con sospecha de ITRI

Subgrupo: niños

Prueba de PCR rápida vs otras intervenciones

Niños con sospecha de cualquier infección aguda

Subgrupo: niños > 3 años

Resumen de la evidencia disponible

Pacientes con sospecha de ITRI

Subgrupo: niños

Niños con sospecha de cualquier infección aguda

Conclusiones generales

Propuesta MAPAC

Referencias

Apéndices



Test de PCR capilar en la sospecha de infección en atención primaria

INTRODUCCIÓN

Infecciones del tracto respiratorio inferior en atención primaria

La infección respiratoria es un motivo de consulta frecuente en atención primaria, y el tipo de infección más común. Representa además la causa más habitual de prescripción de antibióticos en España¹. La infección del tracto respiratorio inferior o infección respiratoria de vías bajas, que abarca la bronquitis aguda, la neumonía y las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), supone una de las causas de prescripción de antibioterapia más frecuente. Sin embargo, se estima que entre el 30 y el 85% de estas prescripciones son innecesarias o inadecuadas². Más del 70% de las infecciones respiratorias son víricas^{3,4}. Además, el uso de antibióticos ha demostrado tener un beneficio marginal en las infecciones del tracto respiratorio no complicadas⁵⁻⁷. Por ello, la mayor parte de las guías de práctica clínica recomiendan evitar el uso de antibióticos para tratar el resfriado, la gripe o la bronquitis aguda. A pesar de ello, en más del 60% de los casos de bronquitis en atención primaria se prescriben antibióticos⁸.

El uso innecesario de antibióticos se asocia al aumento de resistencias a antibacterianos y expone a los pacientes a sufrir efectos adversos^{9,10}. España es uno de los países europeos con mayor consumo de antibióticos en atención primaria¹¹, y a su vez uno de los que tiene mayores tasas de resistencias a antibióticos en patógenos respiratorios¹². Por tanto, limitar el uso innecesario de antibióticos en infecciones respiratorias en atención primaria es fundamental para reducir el riesgo de adquisición de resistencias y el riesgo de sufrir efectos adversos.

Se han propuesto diferentes intervenciones dirigidas a disminuir la prescripción de antibióticos innecesarios para tratar infecciones respiratorias en atención primaria, como el uso de técnicas de diagnóstico rápido en la consulta, la prescripción diferida de antibióticos o la mejora de la información y la comunicación con los pacientes¹³.

Proteína C reactiva

El uso excesivo de antibióticos en infecciones del tracto respiratorio inferior se debe en parte a la dificultad de distinguir entre infecciones víricas y bacterianas, puesto que los signos y síntomas clínicos son similares y a menudo no pueden distinguirse basándose únicamente en la presentación clínica. La confirmación diagnóstica de una infección requiere la realización de pruebas microbiológicas, pero los resultados de cultivos u otras pruebas a menudo tardan días en obtenerse y, en muchos casos, no se aísla ningún patógeno. Por ello se han buscado técnicas de diagnóstico rápido que ayuden a orientar la necesidad de tratamiento antibiótico.

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda producido en el hígado, que se eleva de forma inespecífica en respuesta al daño o inflamación de los tejidos, pudiendo elevarse en infecciones o procesos inflamatorios de cualquier tipo. Los niveles normales de PCR están habitualmente por debajo de 5 mg/L, pero aumentan rápidamente después de una respuesta inflamatoria aguda, alcanzando un máximo de 20 a 500 mg/L después de 48 horas. Los niveles elevados de PCR sérica a menudo se presentan en infecciones bacterianas (especialmente infecciones graves), mientras que las infecciones víricas se asocian por lo general a elevaciones de menor magnitud. Hasta hace poco, los test de PCR en sangre han jugado un papel minoritario en la atención ambulatoria al tener que realizarse la prueba en el laboratorio, con el consiguiente retraso en la obtención del resultado que lo descartaba como apoyo a la toma de decisiones en la consulta.

GLOSARIO

ATB	Antibióticos
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ITR	Infección del tracto respiratorio
ITRI	Infección del tracto respiratorio inferior
NNT	Número necesario a testar
PCR	Proteína C reactiva
RAR	Reducción absoluta del riesgo
RCEI	Ratio coste efectividad incremental
RR	Riesgo relativo



La posibilidad de determinar la PCR en sangre capilar a través de una prueba rápida (POC: point of care test) en la consulta en 3-4 minutos ha supuesto su introducción gradual en las consultas de atención primaria de distintos países para ayudar a guiar el diagnóstico y el tratamiento de infecciones. La medición de PCR realizada en la consulta con este método ha mostrado ser precisa, con una buena correlación con los resultados obtenidos con el método de laboratorio estándar (sensibilidad 97,4%, especificidad 99,9% para valor de corte de 10 mg/L)^{14,15}. Varias guías de práctica clínica, como la Guía Europea de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica o la guía NICE de neumonía proponen su uso rutinario en infecciones del tracto respiratorio inferior en adultos en atención primaria^{16,17}.

La PCR es un biomarcador de la inflamación, que actúa como medida subrogada de la respuesta inmune a la infección y puede indicar la severidad de la misma, pero no permite determinar la etiología ni predecir la presencia de infiltrado en la radiografía de tórax^{18,19}. Sin embargo, sí puede servir para ayudar al clínico a evaluar la probabilidad de una infección bacteriana frente a una infección leve, ya sea vírica o bacteriana y, por tanto, identificar aquellos pacientes que más podrían beneficiarse de un tratamiento antibiótico. Por ejemplo, un valor de PCR muy elevado (>100 mg/L) puede ser indicativo de la presencia de neumonía con una alta probabilidad, mientras que un valor bajo (<20 mg/L) indica que es poco probable esta infección. La sensibilidad de la PCR para el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad es de en torno al 70%, y la especificidad es de entre un 65 y un 95%^{18,20}. La exactitud diagnóstica, por otra parte, no es perfecta, y pueden existir falsos positivos y negativos que conduzcan a un uso bien excesivo o bien insuficiente de antibióticos. Por ello, el test de PCR debería utilizarse en cualquier caso como complemento en el contexto de una evaluación clínica completa en pacientes que presentan signos y síntomas sugestivos de infección.

Varios estudios han evaluado la utilidad de la medición de la PCR en sangre capilar para reducir la prescripción de antibióticos en infecciones de vía respiratoria inferior en atención primaria sin empeorar parámetros clínicos²¹⁻²⁷.

Infección bacteriana en niños con fiebre

La fiebre es uno de los motivos de consulta más frecuente en atención primaria en la población pediátrica, así como el principal motivo de consulta en los servicios de urgencias hospitalarios pediátricos. La presencia de un foco infeccioso orienta el diagnóstico y el tratamiento, pero si el foco no es evidente se denomina el proceso como síndrome febril sin focalidad aparente²⁸, y en este caso la incertidumbre es mayor. Ante un síndrome febril sin focalidad aparente en un lactante menor de 3 meses se recomienda el ingreso para estudio, pero entre los 3 y los 36 meses con buen estado general existen más dudas. En casi la mitad de los niños previamente sanos de 3 a 36 meses de edad con fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ no se identifica ningún foco infeccioso en el examen físico, pero están en riesgo significativo de bacteriemia oculta u otra enfermedad bacteriana potencialmente grave (infecciones del tracto urinario, neumonías, etc.), aunque el riesgo se reduce notablemente en niños inmunizados frente a neumococo y *Haemophilus influenzae*^{29,30}.

Se ha propuesto que la medición de la PCR podría ser útil en atención primaria en la valoración del síndrome febril sin focalidad aparente en niños de 3 a 36 meses por el riesgo de bacteriemia o enfermedad bacteriana oculta en este grupo de edad, y en la valoración de la sospecha clínica de neumonía. Sin embargo, a pesar de las ventajas teóricas que podría ofrecer esta prueba, no está claro que mejore la precisión diagnóstica o que mejore significativamente la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de otras pruebas como el recuento de leucocitos o de neutrófilos en las infecciones bacterianas ocultas³¹. Además, idealmente debería poder demostrar su utilidad para mejorar resultados clínicos más allá de los resultados diagnósticos en esta población. Dado el bajo riesgo de bacteriemia oculta en niños con vacunación completa (<1%)³⁰, podrían no ser recomendables estudios como la PCR en estos casos.

Un metanálisis que incluía un total de 1.230 niños que presentaban fiebre e infección de vía baja procedentes de 8 estudios prospectivos obtuvo que la incidencia de neumonía de origen bacteriana era de un 41%. Se estimó que para niños que cumplen criterios clínicos y radiográficos de neumonía y que presentan una PCR de al menos 40 mg/L, la probabilidad de que la neumonía sea de origen bacteriana sería de entre un 53 y un 65%. Por tanto, el punto de corte de PCR de 40 mg/L en niños no proporcionaría un valor adicional significativo para determinar si la neumonía es de origen bacteriano o no^{32,33}.

Tabla 1. Pregunta de investigación
Crterios PICO de selección

P (Población)		Principal: Pacientes de cualquier edad con sospecha de infección del tracto respiratorio inferior (ITRI) en atención primaria <u>Subgrupo:</u> niños Secundaria: Niños con fiebre sin foco en atención primaria (cualquier infección aguda) <u>Subgrupo:</u> niños < 3 años
I (intervención) y C (comparación)		Principal: PCR capilar como test diagnóstico para orientar el tratamiento vs práctica clínica habitual (prescripción de antibiótico según criterio clínico) Secundaria: PCR capilar vs otras intervenciones
O (outcomes)	Claves	Mortalidad Prescripción de antibióticos (inmediata y ampliada)
	Importantes	Ingresos hospitalarios Derivaciones a urgencias
	No importantes	Reconsulta por la misma patología Recuperación clínica Pruebas adicionales (Rx, etc.)

Adicionalmente, se analizarán estudios económicos en relación a la implantación de la prueba de PCR capilar en la práctica clínica.

Tras la irrupción de la pandemia de COVID-19 se ha valorado adicionalmente el posible valor de la medición de la proteína C reactiva (PCR) con sangre capilar en atención primaria para la detección de SARS-CoV-2 ante sospecha de infección respiratoria. Se ha realizado una búsqueda de estudios que incluyan los términos proteína C reactiva y COVID-19 o SARS-CoV-2, priorizando las revisiones sistemáticas y metanálisis. Los resultados se muestran en el Anexo III.

3. Criterios para la selección de estudios

Se incluyeron estudios con pacientes de cualquier edad con sospecha de infección del tracto respiratorio inferior y, para el análisis secundario, niños con sospecha de infección por cualquier causa (fiebre sin foco).

En el caso de estudios que incluyen una población más amplia que la de interés, para el análisis cuantitativo se tuvieron en cuenta solo los estudios de los que se pudo obtener los datos específicos del subgrupo de interés (por ejemplo pacientes con ITRI). Para la descripción cualitativa se incluyeron además estudios que incluían entre los participantes el subgrupo de interés, aunque no proporcionase resultados separados. En este caso se resumieron los resultados al final de cada apartado, indicando el porcentaje de población de interés en el estudio si era conocido.

Se incluyeron estudios realizados en atención primaria, excluyendo los realizados en otros ámbitos como en urgencias hospitalarias o en pacientes hospitalizados.

Adicionalmente, se identificaron estudios económicos de coste-efectividad y coste-utilidad en relación al test de la





PCR capilar y se llevó a cabo una estimación del impacto económico de la implantación de dicha prueba en el ámbito de Atención Primaria en el Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea.

4. Estrategia de búsqueda y fuentes de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en agosto de 2019 en Medline y The Cochrane Library. Se priorizaron las revisiones sistemáticas de alta calidad. Cuando no se identificaron revisiones disponibles para la pregunta concreta de investigación, se priorizaron los ensayos clínicos aleatorizados y posteriormente los estudios observacionales por tratarse de evidencia de menor calidad. Adicionalmente, se identificaron informes de posicionamiento de sociedades científicas y organizaciones sanitarias.

5. Análisis de datos

Para la realización de metanálisis se analizaron por separado los ensayos clínicos aleatorizados y los estudios no aleatorizados. Para los ECAs en clusters se ajustó la unidad de análisis calculando el efecto del diseño para modificar los tamaños de la muestra teniendo en cuenta el tamaño de cluster y el coeficiente de correlación intra-cluster.

A continuación se recogen los resultados en la población con ITRI:

6. Revisión de la evidencia disponible

6.1. Pacientes con sospecha de ITRI

Se ha identificado un resumen de revisiones sistemáticas sobre intervenciones dirigidas a médicos para modificar la prescripción de antibióticos para infecciones del tracto respiratorio (ITR) en atención primaria¹³, que incluye dos revisiones sistemáticas sobre el uso de PCR capilar para guiar la prescripción de antibióticos en ITR en atención primaria^{34,35}. Se ha identificado también otra revisión sistemática posterior sobre el impacto de la PCR capilar en el ámbito de la atención ambulatoria³⁶. Estas revisiones incluyen pacientes con ITR tanto superior como inferior, por lo que se han seleccionado solo los estudios con pacientes con ITRI de interés para la pregunta de investigación propuesta, y se han añadido estudios recientes no incluidos en las revisiones sistemáticas.

Se han identificado 9 ensayos clínicos aleatorizados (ECA)^{21-24,26,27,37-39} y 4 estudios no aleatorizados⁴⁰⁻⁴³ que evalúan el uso de la PCR capilar para guiar el tratamiento en sospecha de ITR en atención primaria. Siete de los 9 ECAs y 3 de los 4 estudios no aleatorizados proporcionan datos específicos en pacientes con ITRI. Las características de los estudios incluidos se muestran en el apéndice I.



Tabla 2. Resultados de la comparación PCR capilar vs No PCR en pacientes con ITRI

Tipo de variable de resultado	Variable de resultado	Nº estudios (Nº participantes)	Nº sujetos con evento/total sujetos		Efecto relativo (IC95%)	Efecto absoluto (IC95%)	Calidad evidencia (GRADE)
			PCR	No PCR			
Claves	Mortalidad	4 ECA (2287)	0/1180 (0%)	2/1107 (0,2%)	RR: 0,2 IC95% (0,0, 4,1); I ² no aplicable	RAR:0,0 IC95% (0,0, 0,0);	Baja ^a
			565/1445 (39,1%)	778/1425 (54,6%)			
	Prescripción ATB consulta inicial	7 ECA (2870)	565/1445 (39,1%)	778/1425 (54,6%)	RR:0,72 IC95% (0,7,0,8); I ² =94%	RAR:0,1 IC95% (0,1,0,2)	Baja ^b
		3 estudios no aleatorizados	427/1061 (40,2%)	2381/5019 (47,4%)	RR: 0,7 IC95% (0,5,1,2); I ² =94%	RAR:0,1 IC95% (0,0,0,1)	Muy baja ^c
Prescripción ATB hasta 1 mes posterior	5 ECA (1308)	314/628 (50%)	427/680 (62,8%)	RR: 0,8 IC95% (0,7,0,9) I ² =0%	RAR:0,1 IC95% (0,07,0,2)	Baja ^b	
Importantes	Ingresos hospitalarios	4 ECA (1075)	26/533 (4,9%)	28/542 (5,2%)	RR:0,9 IC95% (0,5,1,5) I ² no aplicable	RAR: 0,0 IC95% (-0,0,0,0)	Baja ^a
	Derivaciones a urgencias	--	--	--	--	--	--
	Reconsulta por la misma patología	3 ECA (537)	435/1990 (21,9%)	395/1824 (21,7%)	RR: 1,0 IC95% (0,9,1,1) I ² 0%	RAR: 0,00 IC95% (-0,0,0,0)	Baja ^b
No importantes	Recuperación clínica a los 7 días	2 ECA (330)	58/153 (37,9%)	62/177 (35,0%)	RR1,1 IC95% (0,8,1,5) I ² =0%	RAR: -0,03 IC95% (-0,1,0,1)	Muy baja ^d
	Recuperación clínica a los 28 días	3 ECA (468)	172/227 (75,8%)	177/241 (73,4%)	RR: 1,0 IC95% (0,9,1,1) I ² =0%	RAR: -0,02 IC95% (-0,1,0,1)	Baja ^f
	Pruebas adicionales	--	--	--	--	--	--

ATB= antibiótico

^aSe reduce dos puntos la calidad de la evidencia por imprecisión grave.

^bSe reduce dos puntos la calidad de la evidencia por riesgo de sesgo (todos los estudios tienen alto riesgo de sesgo. La falta de cegamiento del clínico y/o de los pacientes puede haber influenciado los resultados en la variable) y por otros aspectos (dos estudios estaban financiados para la compañía que comercializa el kit para el análisis de PCR que se emplea en el estudio o recibieron financiación por parte de la compañía).

^cSe reduce la calidad de la evidencia por inconsistencia (elevada heterogeneidad en los resultados obtenidos en los diferentes estudios) e imprecisión (amplio intervalo de confianza) (los estudios observacionales partirían de una calidad de evidencia baja).

^dSe reduce tres puntos la calidad de la evidencia por riesgo de sesgo (los 2 estudios tienen alto riesgo de sesgo. La falta de cegamiento del clínico puede haber influenciado los resultados en la variable. El clínico tenía acceso a los datos en uno de los estudios y el otro estaba financiado por la compañía), imprecisión (amplio intervalo de confianza), otros aspectos (los datos proceden únicamente de 2 ensayos clínicos, uno de esos con un tamaño muestral limitado).

^fSe reduce dos puntos la calidad de la evidencia por riesgo de sesgo (todos los estudios tienen alto riesgo de sesgo. La falta de cegamiento del clínico y/o de los pacientes puede haber influenciado los resultados en la variable) y por otros aspectos (El clínico tenía acceso a los datos en uno de los estudios y el otro estaba financiado por la compañía).


A continuación se detallan los resultados obtenidos para cada una de las variables analizadas:

Mortalidad

Cuatro ECAs que evalúan el uso del test de PCR capilar proporcionan datos de mortalidad. Solo el estudio de Butler et al. encuentra 2 fallecimientos en el grupo control a las 4 semanas de seguimiento, que no se consideraron relacionadas con las intervenciones o procedimientos del ensayo²². Teniendo en cuenta los datos de los estudios disponibles, la diferencia en mortalidad entre grupos no fue estadísticamente significativa.

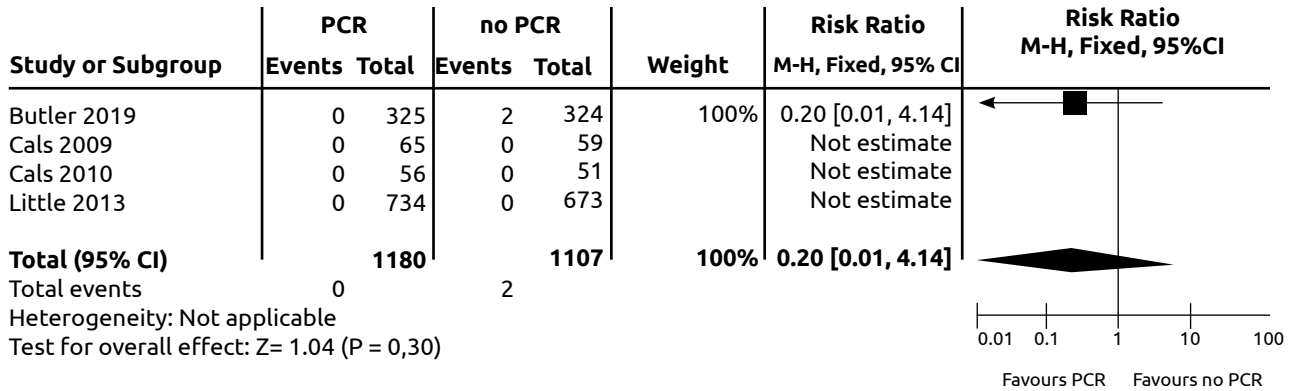


Figura 1. Mortalidad con prueba PCR capilar vs. Práctica clínica habitual, ECAs (elaboración propia)

Ninguno de los estudios no aleatorizados en pacientes con ITRI exclusivamente analiza este resultado.

Un ensayo clínico con 2.037 pacientes con infección del tracto respiratorio de cualquier localización (no precisa la proporción de casos de ITRI) registró la mortalidad, no encontrando ningún caso en ninguno de los dos grupos³⁹.

Prescripción de antibióticos en consulta inicial

Se identificaron 7 ECAs y 3 estudios no aleatorizados que analizaron la prescripción de antibióticos en la consulta inicial en pacientes con ITRI. Los ECAs muestran una menor prescripción de antibióticos en la consulta inicial en el grupo que realizaba el test de PCR respecto al grupo de práctica clínica habitual: 39,1% vs. 54,6%; RR=0,72 (IC95% 0,66, 0,78); I²=32%, RAR=0,15 (IC95% 0,12, 0,19). NNT=6 (IC95% 5, 8)

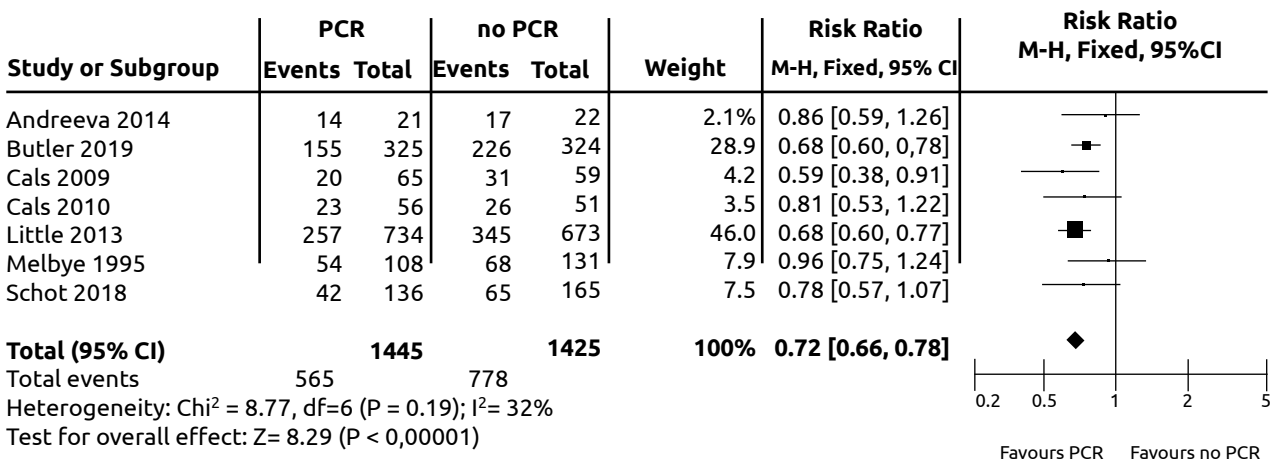


Figura 2. Prescripción de antibiótico con prueba PCR capilar vs. Práctica clínica habitual, ECAs (elaboración propia)

En los estudios no aleatorizados la diferencia no fue estadísticamente significativa, pero la heterogeneidad fue muy elevada (I²=94%), por lo que la confianza en el estimador es especialmente baja.

Entre los estudios menos específicos, dos ECAs con pacientes con ITR tanto superior como inferior aportan datos sobre la proporción de prescripción de antibióticos en la consulta inicial. Diederichsen et al. en un ECA individual con pacientes de cualquier edad en el que el 62% de las infecciones se localizaban en el tórax, no encontró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que al que se realizó test de PCR y el control (179/414, 43% vs 184/398, 46%. RR=0,91, IC95% 0,78, 1,06; RAR=0,04, IC95% -0,03, 0,11)³⁷.





En el ensayo de Do et al. con 2.037 pacientes con ITR sin diferenciar localización, la prescripción de antibióticos en la consulta inicial sí fue inferior en el grupo que medía la PCR: 441/1017 (43,4%) en el grupo de PCR y 647/1019 (63,5%) en el grupo control; RR=0,68 (IC95% 0,63, 0,74), RAR=0,20 (IC95% 0,16, 0,24)³⁹.

Prescripción de antibióticos hasta un mes después de la consulta inicial

Se identificaron 5 ECAs en pacientes con ITRI que analizaron la prescripción de antibióticos hasta un mes después de la consulta inicial. En el conjunto de estudios, la prescripción de antibióticos en el primer mes desde la consulta inicial fue inferior en el grupo que realizó el test de PCR: RR= 0,79 (IC95% 0,72, 0,87) I²=0%, RAR=0,13 (IC95% 0,07, 0,18). NNT=8 (IC95% 6, 13).

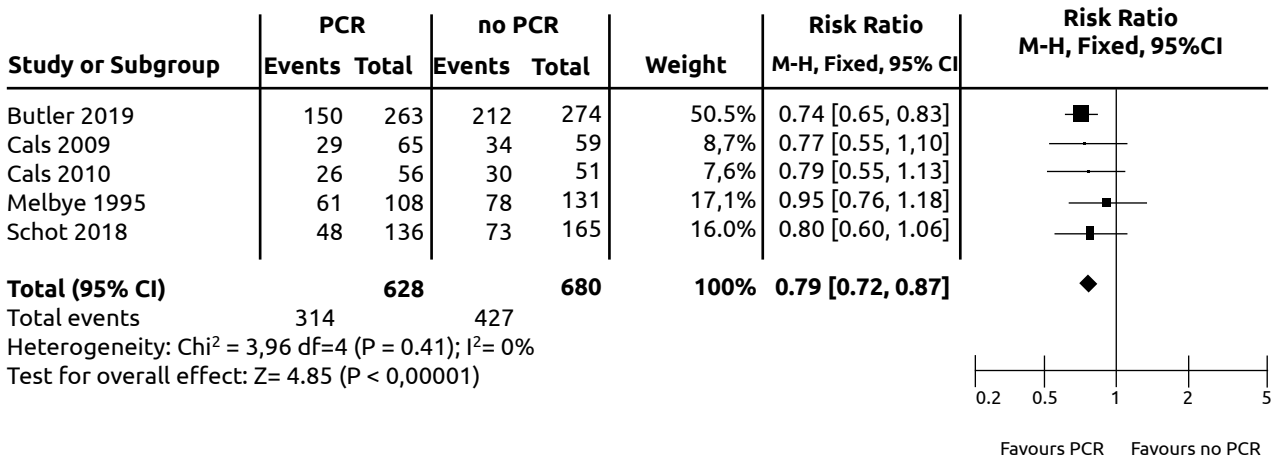


Figura 3. Prescripción de antibiótico al mes con prueba PCR capilar vs. Práctica clínica habitual, ECAs (elaboración propia)

Ninguno de los estudios no aleatorizados en pacientes con ITRI exclusivamente analizaron este resultado.

Dos ECAs con ITR de cualquier localización analizaron este resultado, mostrando ambos un menor consumo de antibióticos en los pacientes a los que se midió la PCR. Andreeva et al. hallaron que la prescripción de antibióticos hasta dos semanas después de la consulta inicial fue de 40,6% (41/101) en el grupo de PCR y de 71,8% (56/78) en el grupo control: RR=0,57 (IC95% 0,43, 0,74), RAR=0,31 (IC95% 0,17, 0,45)²¹. En el ensayo de Do et al. 581/902 (64%) en el grupo de PCR y 738/947 (78%) en el grupo control recibieron antibióticos hasta dos semanas después de la consulta inicial: RR=0,83 (IC95% 0,78, 0,88), RAR=0,14 (IC95% 0,097, 0,18)³⁹.

Hospitalización

Cuatro ECAs recogían datos de las hospitalizaciones en pacientes con ITRI, pero solo Butler et al. registraron casos, sin hallar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos: 8,6% vs 9,3%, RR=0,92 (IC95% 0,55, 1,53).

Ninguno de los estudios no aleatorizados en pacientes exclusivamente con ITRI analizaron este resultado.

Tres ECAs con ITR de cualquier localización analizaron este resultado. Andreeva et al. no registraron ningún caso en ninguno de los dos grupos²¹. En los otros dos ECAs no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos teniendo en cuenta los análisis ajustados por varios factores: Little et al. en un ECA con 6.771 pacientes adultos y un 79,1% de ITRI, encontraron 22/2224 hospitalizaciones (1%) en el grupo con PCR y 8/2040 (0,4%) en el grupo control: OR controlando por

cluster 2,61, (IC 95% 1,07, 6,35); OR controlando por otros factores de confusión 2,91 (95% CI 0,96, 8,85)³⁸. En el ensayo de Do et al. se registraron 6/901 hospitalizaciones (0,7%) en el grupo con PCR y 8/874 (0,9%) en el grupo control: RR= 0,73 (IC95% 0,28, 2,09), RAR=0,00 (IC95% - 0,01, 0,01)³⁹.

Derivaciones a urgencias

No se identificó ningún estudio que analizase esta variable.

Reconsulta por la misma patología

Tres ECAs en pacientes con ITRI analizaron si se produjeron reconsultas por la misma patología tras 28 días de la consulta inicial, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que realizó test de PCR y el de práctica clínica habitual.



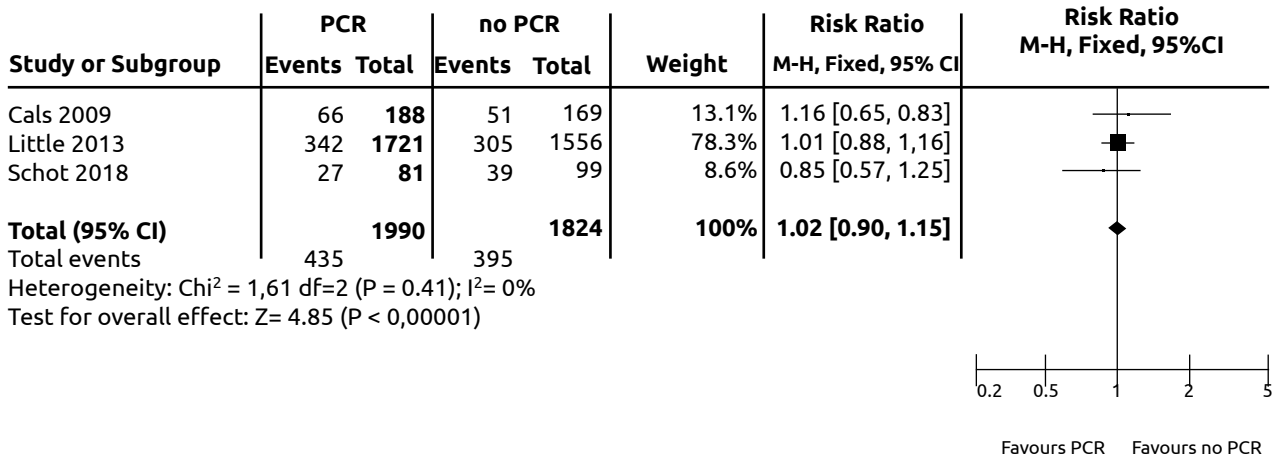


Figura 4. Reconsultas a los 28 días de la consulta inicial con prueba PCR capilar vs. Práctica clínica habitual, ECAs (elaboración propia)

Ninguno de los estudios no aleatorizados en pacientes exclusivamente con ITRI analizaron este resultado.

Entre los estudios realizados en pacientes con ITR de cualquier localización, 3 analizaron este resultado^{32,34,35}, y ninguno halló diferencias estadísticamente significativas. En el ensayo de Cals et al. 2010, con un 41,7% de pacientes con ITRI, registraron 33/129 (25,6%) en el grupo de PCR y 23/129 (17,8%) en el grupo control: RR= 1,43 (IC95% 0,89, 2,30), RAR=-0,08 (IC95% -0,18, 0,02)²⁴. En el estudio de Andreeva et al. las reconsultas fueron 3/101 en el grupo de PCR (3%) y 3/78 (3,8%) en el grupo control: RR= 0,77 (IC95% 0,16, 3,72), RAR=0,01 (IC95% -0,05, 0,06)²¹. En el estudio de Do et al. se registraron 5/1017 (0,5%) reconsultas en el grupo de PCR y 3/1019 (0,3%) en el grupo control: RR= 1,83 (IC95% 0,44, 7,65), RAR=0,00 (IC95% -0,01, 0,00)³⁹.

Recuperación clínica a los 7 días

Dos ECAs en pacientes con ITRI analizaron la recuperación clínica a los 7 días de la consulta inicial, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

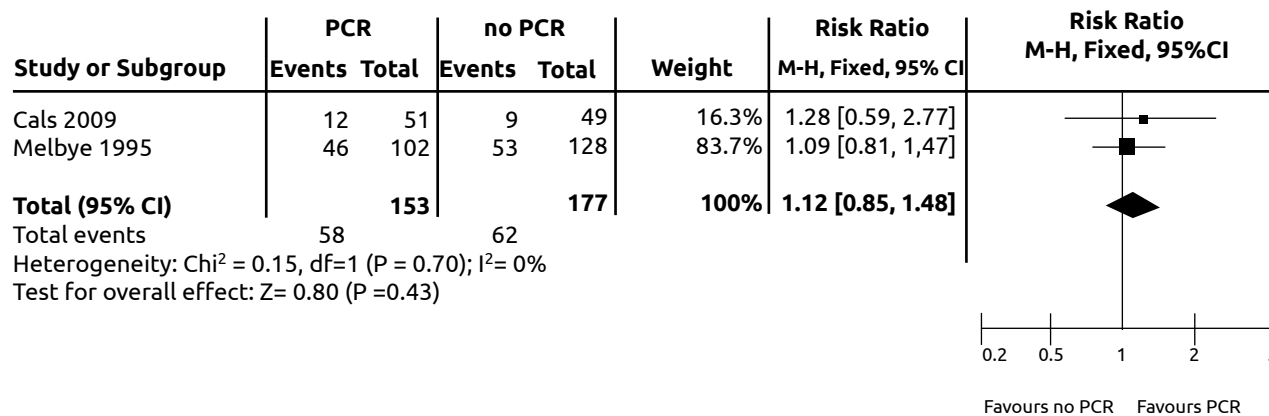


Figura 5. Recuperación clínica a los 7 días de la consulta inicial con prueba PCR capilar vs. Práctica clínica habitual, ECAs (elaboración propia)

Esta variable no fue analizada por ninguno de los estudios no aleatorizados en pacientes con ITRI exclusivamente.

El estudio de Diederichsen et al., que incluye pacientes de cualquier edad con ITR de cualquier localización (62% localización en tórax), tampoco encontró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos: la recuperación clínica ocurrió en 251/407 participantes (61,7%) en el grupo de PCR y 252/384 (65,6%) en el grupo control: RR= 0,95 (IC95% 0,85, 1,054), RAR=0,03 (IC95% -0,03, 0,10)³⁷.

Recuperación clínica a los 14-28 días

Tres ECAs en pacientes con ITRI analizaron la recuperación clínica tras un mes de la consulta inicial, no encontrando diferencias estadísticamente significativas.

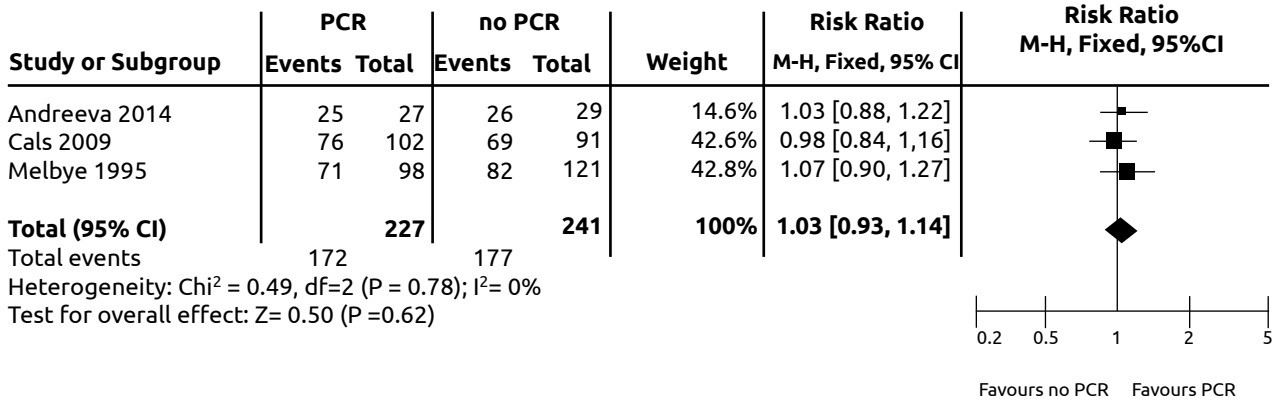


Figura 6. Recuperación clínica a los 14-28 días de la consulta inicial con prueba PCR capilar vs. Práctica clínica habitual, ECAs (elaboración propia)

Esta variable no fue analizada por ninguno de los estudios no aleatorizados en pacientes con ITRI exclusivamente.

Pruebas adicionales

No se identificó ningún estudio que analizase esta variable.

Análisis económico

Varios estudios han realizado evaluaciones económicas de la utilización de la prueba de PCR en el contexto de la consulta de atención primaria. Cals et al. (2011) realizan una evaluación económica basándose en los datos del ensayo clínico factorial previo del propio autor en 431 adultos con sospecha de ITRI⁴⁴. Tienen en cuenta los costes de las reconsultas, los medicamentos consumidos, las pruebas complementarias realizadas y las visitas a urgencias. Concluyen que el coste de cada reducción de un 1% adicional en el uso de antibióticos es de 5,79 €. Sin embargo, la otra alternativa estudiada en el ensayo clínico (formación en habilidades de comunicación al médico) es más coste-efectiva que la determinación rápida de la PCR: Ratio Coste Efectividad Incremental (RCEI)=4,15 €.

Oppong et al. realizan un estudio de coste-efectividad desde la perspectiva del sistema sanitario basándose en los datos de un estudio observacional realizado con 370 pacientes adultos con sospecha de ITRI en Suecia y Noruega⁴⁵. En su análisis no encuentran diferencias en la prescripción de antibióticos, pero se realizan más pruebas complementarias y ocurren menos hospitalizaciones en los pacientes en que se mide la PCR. Concluyen que el coste adicional para evitar la prescripción de antibiótico a un paciente es de 112,7 €, y el coste adicional por AVAC ganado es de 9391€ (costes de 2007).

La guía NICE de neumonía en el adulto¹⁷ hace su propio análisis económico basándose en los resultados de 3 ensayos clínicos y los costes en Reino Unido, tomando como referencia la ganancia en AVAC calculada por Oppong et

al. pero considerando que en su caso aumentan las hospitalizaciones en el grupo que realiza el test de PCR. Tienen en cuenta los costes de la prueba PCR, los antibióticos, las hospitalizaciones y las reconsultas (costes de 2012). Obtienen un coste de 15763 € (17739 €) por AVAC ganado. En esta guía NICE calcula un coste para cada prueba de PCR de entre 12 y 15 € (13,5-16,9 € aprox.) teniendo en cuenta conjuntamente el coste del equipamiento y el del personal que la debe realizar.

Holmes et al. realizan un análisis de coste efectividad para el uso del test rápido de PCR en infecciones respiratorias en atención primaria, desde la perspectiva del NHS británico e incluyendo un amplio rango de variables en los costes. Obtienen un coste de 4390 € (4940 €) por AVAC ganado y de 9,31 € (10,5 €) por cada antibiótico evitado con la realización de la prueba rápida de PCR en pacientes con sospecha de ITRI. Para el test de PCR en pacientes con ITR de cualquier localización obtienen un coste de 19705 € (22175 €) por AVAC ganado y de 16,07 € (18,1 €) por cada antibiótico evitado. Esta diferencia podría explicarse por el menor beneficio esperable de la determinación de la PCR en infecciones del tracto respiratorio superior.

Los posibles costes asociados a las resistencias a antibióticos no se han cuantificado en ninguno de los análisis. El horizonte temporal en todos los casos es de 28 días.

En el año 2018 se registraron en Navarra 60.025 episodios de ITRI (CIAP-2 R78 y R81) en atención primaria, que supusieron 163.419 consultas en AP (consulta habitual + urgencias AP) y un coste sanitario asociado para el Servicio Navarro de Salud de 5.010.786 € solo en AP. En el 56% de las neumonías y el 62,78% del resto de ITRI se prescribieron antibióticos (no incluyen los antibióticos administrados en centros hospitalarios), realizándose 47.077 recetas, con un coste total de 382.042 € por el uso de estos fármacos (ATC: J01). A continuación se describe un análisis económico para estimar la diferencia de costes entre el test rápido de PCR y la práctica clínica habitual, basado en los datos de ensayos clínicos revisados y en los datos reales de los costes en Navarra en el año 2018.



Tabla 3. Uso de recursos y costes de la intervención

	Nº pacientes que usa el recurso ^a	Número total de pacientes ^a (N)	Coste unitario del recurso	Coste total para la cohorte (C)	Coste por paciente = C/N
Uso de antibiótico (hasta 28 días después de la consulta inicial)					
PCR	314	628	8,12 € ^b	2549,7	4,06 €
Práctica habitual *	427	680		3467,2	5,10 €
Coste de la prueba PCR					
PCR			10,8-15,2 ^c		10,8-15,2 ^c
Práctica habitual			0		0
Coste total					
PCR					14,86/19,26
Práctica habitual					5,10

^a Basado en Tabla 2

^b Coste medio por receta de antibiótico (J01) en episodios de ITRI (CIAP-2 R78 y R81) en Navarra durante 2018. Proporcionado por la Sección de Análisis del coste.

^c Rango inferior: precio unitario asumido en Holmes et al. Rango superior: precio unitario asumido en guía NICE de neumonía.

*Supone uso de antibióticos en un 62,8% de los casos. Datos reales en Navarra en ITRI 2018: 62,0%

Se estima por tanto un coste incremental por paciente de entre 9,76 y 14,16€.

Análisis coste-efectividad

En cuanto a la disminución del uso de antibióticos, se estima un RCEI de entre 76,1 y 110,4 € por cada antibiótico evitado (hasta 4 semanas después de la consulta inicial).

Impacto económico

Teniendo en cuenta los resultados clínicos de los estudios revisados y los costes calculados en Navarra, se estima que la introducción de la prueba rápida de PCR en atención primaria en Navarra tendría un impacto económico de entre 585.844 y 849.954 € al año (nº episodios ITRI x coste incremental medio por paciente).

Datos adicionales: Análisis coste-utilidad

Empleando el coste de las dos estrategias obtenido, se han combinado los datos con los AVAC incrementales proporcionados por dos estudios diferentes. Se describe el RCEI estimado en la tabla

Tabla 4. Análisis coste - utilidad

Estrategia	Coste por paciente	Coste incremental ^c	AVAC incremental	RCEI ^d
Práctica habitual	5,10 €	-		
PCR	14,86 / 19,26 €	9,76 / 14,16 €	0,0012 ^a (IC95% -0.001 a 0.004)	8133,3 / 11800
			0,0021 ^b (IC95% -0.0011 a 0.0058)	4647,6/6742,8

^a Obtenido de Oppong et al. y guía NICE neumonía

^b Obtenido de Holmes et al.

^c Coste incremental = coste por paciente con PCR – coste por paciente según práctica habitual

^d Ratio Coste Efectividad Incremental (RCEI) = Coste incremental / AVAC incremental

Por tanto se estima para la prueba rápida de PCR en AP en ITRI un RCEI de entre 4647,6 y 11800€ por AVAC ganado.

Cabe destacar que el cálculo de los AVAC incrementales se obtiene de estudios observacionales. En uno de ellos que se mide la calidad de vida (EQ-5D) en la consulta inicial y en las 4 semanas posteriores en pacientes a los que se determina la PCR, frente a las mismas medidas en los pacientes en que no se determina la PCR. Los pacientes en ambos brazos al no ser aleatorizados no tenían las mismas características (p.e. aquellos con determinación de PCR tenían más comorbilidades), y no eran ciegos a la intervención. Los ensayos clínicos no han mostrado ninguna diferencia en resultados clínicos mediante la determinación de la PCR en la consulta, por lo que una ligera diferencia en la calidad de vida autorreportada por los pacientes puede estar influida por la propia apreciación de la asistencia recibida, incluyendo las pruebas realizadas.

En el otro estudio estiman la diferencia en medidas de calidad de vida (EQ-5D) entre un paciente con ITRI (con datos de un estudio observacional) y un adulto sano del mismo rango de edad, teniendo en cuenta el tiempo hasta la recuperación total de los síntomas en el grupo de PCR frente a la práctica clínica habitual (obtenidos de un ensayo clínico, donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en esta variable).

Teniendo en cuenta los intervalos de confianza 95% de los AVAC incrementales, la determinación de PCR puede tener resultados de coste-utilidad con un rango muy amplio, incluyendo la opción de una pérdida de AVACs en lugar de ganancias (RCEI negativo, ningún beneficio y costes añadidos). Por tanto, los datos de coste-utilidad de los estudios previos y los calculados más arriba deberían interpretarse con mucha precaución, y teniendo en cuenta que son estimaciones poco precisas y con limitaciones metodológicas importantes. Las posibles ganancias en AVACs corresponden en este caso a las eventuales mejoras en las medidas de la calidad de vida en pacientes con ITRI en un intervalo máximo de 4 semanas en pacientes a los que se determine la PCR, y no a ninguna mejora en la mortalidad.

6.1.1 Subgrupo: niños

De los siete ECAs con datos específicos de pacientes con ITRI solo el ensayo de Schot et al. incluye niños. Este estudio es un ECA individual que incluye exclusivamente niños entre 3 meses y 12 años con sospecha de ITRI²⁷. No obtiene diferencias estadísticamente significativas en la prescripción de antibióticos en la consulta inicial o al mes, ni en la necesidad de reconsulta entre el grupo control y el de intervención: la prescripción de antibióticos en la consulta inicial fue de 42/136 (30,9%) en el 18 grupo de PCR y 65/165 (39,4%) en el grupo control: RR= 0,78 (IC95% 0,57, 1,07), RAR=0,09 (IC95% - 0,02, 0,19). La prescripción

de antibióticos hasta 28 días después de la consulta inicial se produjo en 48/136 (35,3%) del grupo PCR y 73/165 (44,2%) del grupo control: RR=0,80 (IC95% 0,6, 1,06), RAR=0,09 (IC95% -0,02, 0,2). Se produjeron reconsultas a los 28 días en 27/81 niños (33,3%) en el grupo de PCR y en 34/99 (34,3%) del grupo control: RR=0,97 (IC95% 0,64, 1,46), RAR=0,01 (IC95% - 0,13, 0,15). El resto de variables de interés no fueron analizadas en este estudio.

Entre los estudios que analizan el uso del test de PCR capilar en ITR sin diferenciar localización, dos ECAs incluyen niños entre los participantes^{37,39}:

El estudio de Do et al., que no especifica el número de ITRI, proporciona datos separados para los 1.028 niños (1-15 años) del estudio³⁹, en los que encuentra diferencias estadísticamente significativas para la prescripción de antibióticos en la consulta inicial (227/510, 44,5% en el grupo de PCR vs 333/518, 64,3% en el grupo control, OR ajustado=0,39, IC95% 0,30, 0,52) y el uso de antibióticos total en los primeros 14 días (295/448, 65,8% en el grupo de PCR vs 374/487, 76,8% en el grupo control, OR ajustado=0,55, IC95% 0,41, 0,75). No se produjeron fallecimientos en ninguno de los dos grupos. No aporta datos separados en niños respecto a las reconsultas y la hospitalización, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el conjunto de los participantes, de los que un 50% eran niños: reconsultas 5/1017 (0,5%) en el grupo de PCR vs 3/1019 (0,3%) en el grupo control: RR= 1,83 (IC95% 0,44, 7,65), RAR=0,00 (IC95% -0,01, 0,00); hospitalizaciones 6/901 (0,7%) en el grupo de PCR vs 8/874 (0,9%) en el grupo control: RR= 0,73 (IC95% 0,28, 2,09), RAR=0,00 (IC95% - 0,01, 0,01).

El estudio de Diederichsen et al., que incluye 139 niños (<18 años) no encontró diferencias estadísticamente significativas en la prescripción de antibióticos en la consulta inicial en esta población: 27/72 (37,5%) en el grupo de PCR vs 23/67 (34,3%) en el grupo control, RR=1,09 (IC95% 0,70, 1,71), RAR=-0,03 (IC95% -0,19, 0,13). No se dispone de datos específicos en niños para el resto de variables de interés.

6.1.2 Prueba de PCR rápida vs otras intervenciones

Dos de los ECAs^{23,38} son estudios factoriales donde analizan la efectividad de dos intervenciones aisladas o en combinación: la determinación rápida de PCR y una formación en habilidades de comunicación a los médicos. En la comparación de los datos de prescripción de antibióticos por grupos individuales ambos estudios muestran que el grupo con formación en habilidades de comunicación recibe menos antibióticos que el de la práctica clínica habitual, y en uno de ellos esta reducción de antibióticos es incluso mayor que con la determinación de PCR (Cals 2009):

**Tabla 5. Comparación de grupos individuales en ECAs factoriales (PCR y otra intervención)**

Prescripción de antibióticos n/N (%)	PCR	Formación	Ambas	Práctica habitual
Cals 2009	43/110 (39%)	28/84 (33%)	27/117 (23%)	80/120 (67%)
Little 2013	313/861 (36%)	414/951 (44%)	307/912 (34%)	420/674 (62%)

Estos datos apuntan a que otro tipo de intervenciones, basadas en la información y la formación, podrían ser al menos tan eficaces como la determinación de la PCR para la reducción del uso innecesario de antibióticos.

6.2 Niños con sospecha de cualquier infección aguda

Se han identificado 4 ensayos clínicos aleatorizados que evalúan el uso de la PCR capilar en niños para sospecha de cualquier infección aguda en atención primaria. Las características de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos se muestran en el apéndice II. A continuación se recogen los resultados principales:



Tabla 6. Resultados de la comparación PCR capilar vs. No PCR en niños con cualquier infección aguda

Tipo de variable de resultado	Variable de resultado	Nº estudios (Nº participantes)	Nº sujetos con evento/total sujetos		Efecto relativo (IC95%)	Efecto absoluto (IC95%)	Calidad evidencia (GRADE)
			PCR	No PCR			
Claves	Mortalidad	-	-	-	-	-	-
	Prescripción ATB consulta inicial	4ECA (2488)	410/1418 (28,1%)	314/1070 (29,3%)	RR: 0,9 IC95% (0,8,1,0); I ² =0%	RAR: 0,0 IC95% (-0,0,0,0)	Modera ^a
	Prescripción ATB consulta inicial	4ECA (1237)	287/816 (35,2%)	158/421 (37,5%)	RR: 0,9 IC95% (0,8,1,1); I ² =74%	RAR: 0,0 IC95% (-0,0,0,1)	Muy baja ^b
Importantes	Ingresos hospitalarios	2 ECA (1217)	14/666 (2,1%)	9/551 (1,6%)	RR: 1,3 IC95% (0,6,3,0); I ² =0%	RAR: 0,0 IC95% (-0,0,0,0)	Muy baja ^c
	Derivaciones al hospital	3 ECA (1487)	21/730 (2,9%)	34/757 (4,5%)	RR: 0,8 IC95% (0,5,1,4); I ² =18%	RAR: 0,0 IC95% (-0,0,0,0)	Baja ^d
	Reconsulta por la misma patología	2 ECA (1237)	40/816 (4,9%)	14/421 (3,3%)	RR: 1,8 IC95% (1,0,3,3); I ² =0%	RAR: -0,0 2 IC95% (-0,0,0,0)	Muy baja ^e
No importantes	Recuperación clínica a los 7 días	1 ECA (1141)	476/764 (62,3%)	233/377 (61,8%)	RR: 1,0 IC95% (0,9,1,1); I ² = No aplicable	RAR: 0,0 IC95% (-0,1,0,1)	Baja ^f
	Recuperación clínica a los 28 días	1 ECA (1141)	724/763 (94,9%)	363/381 (95,3%)	RR: 1,0 IC95% (0,9,7,1,0); I ² = No aplicable	RAR: 0,0 IC95% (-0,0,0,0)	Baja ^f
	Pruebas adicionales	2 ECA (1015)	56/550 (10,2%)	40/465 (8,6%)	RR: 1,2 IC95% (0,8,1,7); I ² = No aplicable	RAR: -0,0 IC95% (-0,1,0,0)	Muy baja ^g

^aSe reduce un punto la calidad de la evidencia por riesgo de sesgo (todos los estudios tienen alto riesgo de sesgo. La falta de cegamiento del clínico y/o de los pacientes puede haber influenciado los resultados en la variable)

^bSe reduce la calidad de la evidencia tres puntos debido a riesgo de sesgo (todos los estudios tienen alto riesgo de sesgo. La falta de cegamiento del clínico y/o de los pacientes puede haber influenciado los resultados en la variable), inconsistencia (elevada heterogeneidad en los resultados obtenidos en los diferentes estudios) y por otros aspectos (los datos proceden únicamente de 2 ensayos clínicos, uno de esos con un tamaño muestral limitado).

^cSe reduce la calidad de la evidencia tres puntos, 2 puntos debido a imprecisión (intervalo de confianza muy amplio) y 1 punto debido a otros aspectos (los datos proceden únicamente de 2 ensayos clínicos, uno de esos con un tamaño muestral limitado).

^dSe reduce dos puntos la calidad de la evidencia por riesgo de sesgo (todos los estudios tienen alto riesgo de sesgo. La falta de cegamiento del clínico y/o de los pacientes puede haber influenciado los resultados en la variable) y por imprecisión (intervalo de confianza amplio).

^eSe reduce tres puntos la calidad de la evidencia, un punto por riesgo de sesgo (todos los estudios tienen alto riesgo de sesgo. La falta de cegamiento del clínico y/o de los pacientes puede haber influenciado los resultados en la variable), imprecisión (intervalo de confianza muy amplio) y otros aspectos (los datos proceden únicamente de 2 ensayos clínicos, uno de esos con un tamaño muestral limitado).

^fSe reduce dos puntos la calidad de la evidencia, un punto por riesgo de sesgo (el hecho de que los pacientes no fuesen ciegos al tratamiento pudo influenciar los resultados en la variable, al tratarse de una variable subjetiva) y por otros aspectos (los datos proceden de un único estudio, lo que genera incertidumbre).

^gSe reduce tres puntos la calidad de la evidencia, un punto por riesgo de sesgo (la falta de cegamiento del clínico puede haber influenciado los resultados en la variable), imprecisión (intervalo de confianza amplio) y otros aspectos (los datos proceden únicamente de 2 ensayos clínicos, uno de esos con un tamaño muestral limitado).

A continuación se detallan los resultados para cada una de las variables analizadas:

Mortalidad

No se dispone de información para esta variable.

Prescripción de antibióticos en consulta inicial

Se identificaron 4 ECAs que analizaron la prescripción de antibióticos en la consulta inicial en niños con cualquier infección aguda⁴⁶⁻⁵⁰. No se observa una diferencia estadísticamente significativa en la prescripción de antibióticos en la consulta inicial entre el grupo al que se realizó la PCR y el grupo control: RR: 0,93 IC95% (0,82, 1,06); I²=0%, RAR=0,00 IC95% (-0,03, 0,04).

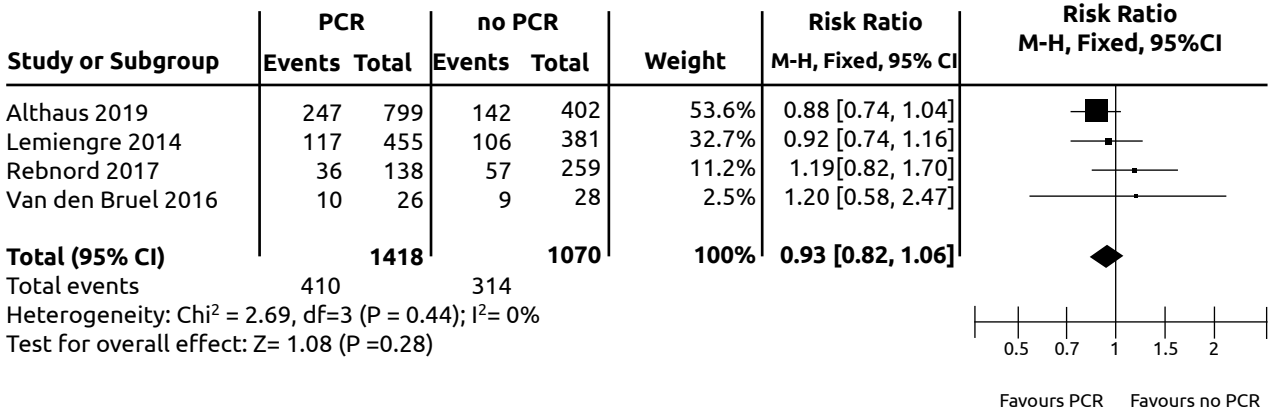


Figura 7. Prescripción de antibióticos en consulta inicial con prueba PCR capilar vs. Práctica clínica habitual (elaboración propia)

Prescripción de antibióticos hasta un mes después

Dos de los ensayos clínicos analizaron la prescripción de antibióticos hasta 28 días después de la consulta inicial, sin hallar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

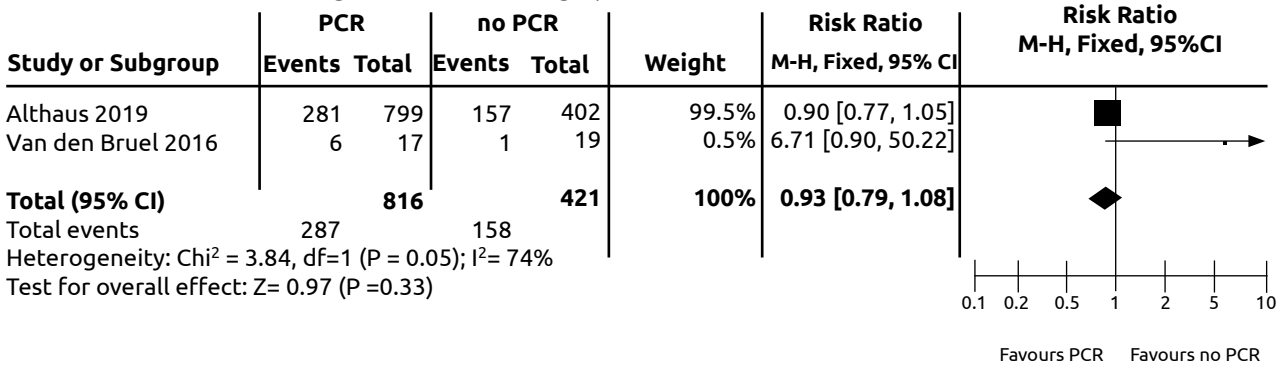


Figura 8. Prescripción de antibióticos en 28 días con prueba PCR capilar vs. Práctica clínica habitual (elaboración propia)

Hospitalización

Dos de los ECAs analizaron las hospitalizaciones, sin hallar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

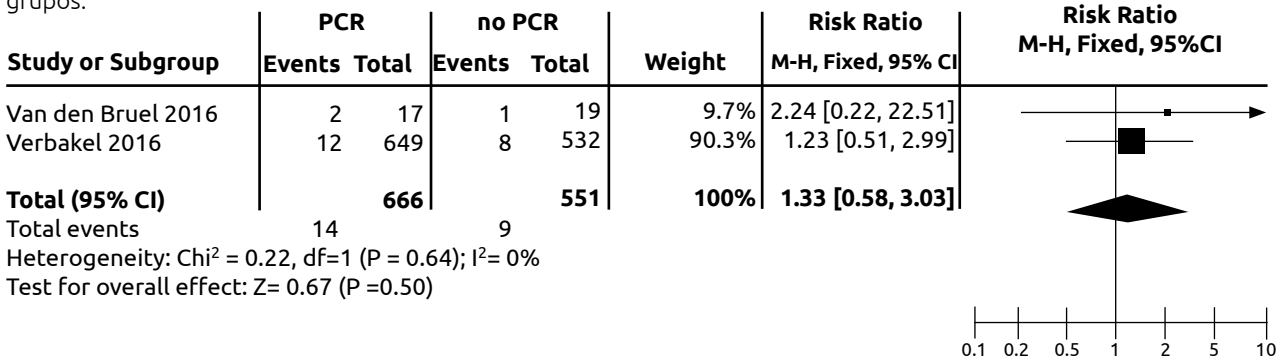


Figura 9. Hospitalizaciones con prueba PCR capilar vs. Práctica clínica habitual (elaboración propia) Favours PCR Favours no PCR

Derivaciones al hospital

Tres de los ECAs analizaron las derivaciones al hospital, sin hallar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

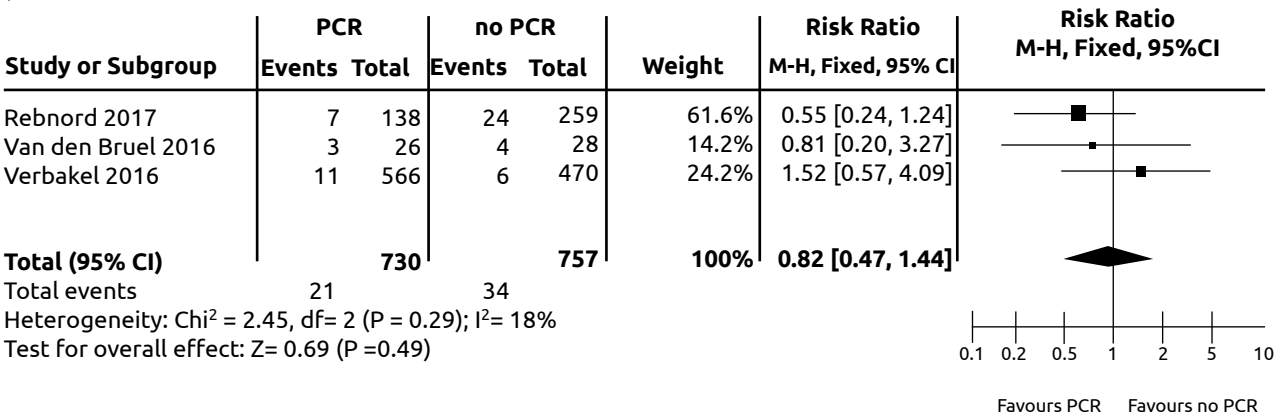


Figura 10. Derivaciones al hospital con prueba PCR capilar vs. Práctica clínica habitual (elaboración propia) Favours PCR Favours no PCR

Reconsulta por la misma patología

Dos ECAs analizaron si se produjeron reconsultas por la misma patología tras un mes de la consulta inicial. Se produjeron más reconsultas en el grupo en que se realizó el test de PCR que en el control: RR: 1,85 IC95% (1,04, 3,30) I²=0%; RAR=-0,02 IC95% (-0,04, 0,01). Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en términos relativos, pero no en términos absolutos.

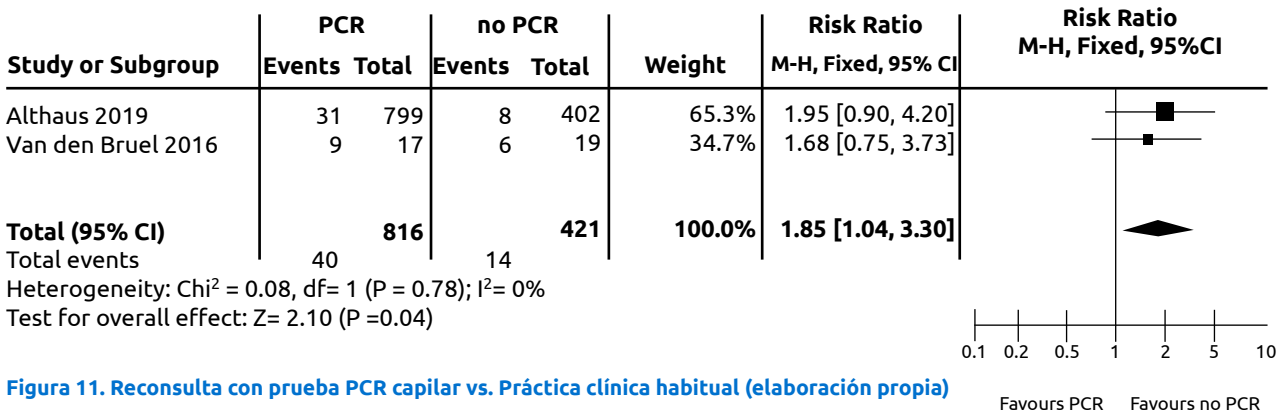


Figura 11. Reconsulta con prueba PCR capilar vs. Práctica clínica habitual (elaboración propia) Favours PCR Favours no PCR

Recuperación clínica a los 7 días

Solo un ECA analizó la recuperación clínica hasta una semana después de la consulta inicial, y no encontró diferencias en esta variable entre ambos grupos⁵⁰: 476/764 (62,3%) se recuperaron en el grupo de PCR vs 233/377 (61,8%) en el grupo control, RR=1,01 (IC95% 0,92, 1,11).

Recuperación clínica a los 28 días

Solo un ECA analizó la recuperación clínica hasta cuatro semanas después de la consulta inicial, y no encontró diferencias en esta variable⁵⁰: 724/763 (94,9%) se recuperaron en el grupo de PCR vs 363/381 (95,3%) en el grupo control, RR=1,00 (IC95% 0,97, 1,02).

Realización de pruebas adicionales

Dos ECAs analizaron la realización de pruebas adicionales en niños con fiebre, no hallándose diferencias estadísticamente significativas entre el grupo en que se realizó el test de PCR y el grupo con práctica clínica habitual^{47,49}.

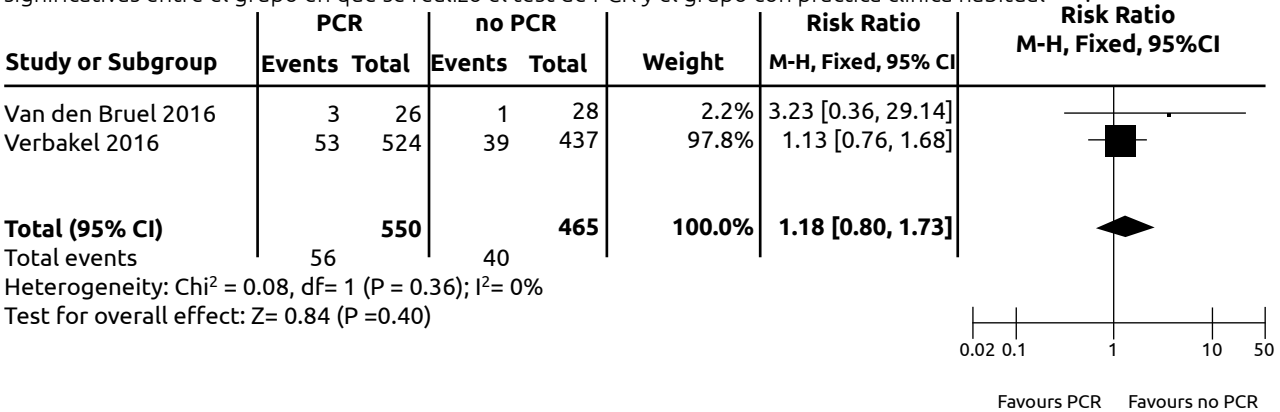


Figura 12. Realización de pruebas adicionales con prueba PCR capilar vs. Práctica clínica habitual (elaboración propia)

6.2.1 Subgrupo: niños > 3 años

No se han encontrado datos para este subgrupo.



7. Resumen de la evidencia disponible

	Sospecha ITRI	Subgrupo niños	Niños en cualquier tipo de infección
Mortalidad	No diferencias estadísticamente significativas	No diferencias estadísticamente significativas	No diferencias estadísticamente significativas
Prescripción ATB consulta inicial	Reducción: 39,1 % vs 54,6%	No diferencias estadísticamente significativas	No diferencias estadísticamente significativas
Prescripción ATB hasta 1 mes posterior	Reducción: 50% vs 62,8%	No diferencias estadísticamente significativas	No diferencias estadísticamente significativas
Ingresos hospitalarios	No diferencias estadísticamente significativas	Sin datos	No diferencias estadísticamente significativas
Derivaciones al hospital	Sin datos	Sin datos	No diferencias estadísticamente significativas
Reconsulta por la misma patología	No diferencias estadísticamente significativas	No diferencias estadísticamente significativas	Aumento: 4,9 % vs 3,3%
Recuperación clínica a los 7 días	No diferencias estadísticamente significativas	Sin datos	No diferencias estadísticamente significativas
Recuperación clínica a los 28 días	No diferencias estadísticamente significativas	Sin datos	No diferencias estadísticamente significativas
Pruebas adicionales	No diferencias estadísticamente significativas	Sin datos	No diferencias estadísticamente significativas

7.1. Pacientes con sospecha de ITRI

No existe evidencia de que el test de la PCR en sangre capilar en la sospecha de ITRI aumente o disminuya la mortalidad en estos pacientes. Cuatro ensayos clínicos, que incluían en total 2.287 pacientes analizaron este resultado, pero solo uno de ellos obtuvo 2 casos de fallecimientos de entre 653 participantes, ambos en el grupo que no realizaba PCR.

Se ha encontrado que el uso del test de PCR en sangre capilar podría reducir la prescripción de antibióticos en la consulta inicial, con una reducción absoluta del 15%. Esto supone que habría que realizar el test a 6 pacientes para evitar la prescripción de antibiótico en la consulta inicial a un paciente adicional respecto a los pacientes sometidos a la práctica clínica. La evidencia proviene de 7 ensayos clínicos con un total de 2.870 participantes, aunque la calidad de la evidencia es baja, principalmente por el riesgo de sesgo de estos estudios.

Cinco ensayos clínicos que incluían 1.308 participantes analizaron también la prescripción de antibióticos desde la consulta inicial hasta 28 días después, mostrando una reducción en el grupo que empleaba la PCR de un 13% en términos absolutos.

Respecto a las posibles complicaciones de la infección, se han obtenido datos sobre los ingresos hospitalarios, provenientes de cuatro ensayos clínicos, y las reconsultas por la misma patología, provenientes de tres ensayos clínicos. No se han encontrado diferencias en ninguna de las dos variables entre el grupo que realizaba el test de PCR y el de práctica clínica habitual, aunque solo un ensayo obtuvo casos de hospitalizaciones. Tampoco se han encontrado diferencias en la recuperación clínica a los 7 o a los 14-28 días de la consulta inicial, aunque los datos de estas variables deben interpretarse con cautela al ser generalmente referidos por los pacientes y sin emplear métodos estandarizados. Para estas variables la calidad de la evidencia es baja o muy baja.

La guía NICE para el diagnóstico y manejo de la neumonía en el adulto¹⁷ recomienda considerar una prueba de proteína C reactiva en sangre capilar en atención primaria para las personas adultas que presentan síntomas de infección de las vías respiratorias inferiores si después de la evaluación clínica no se ha hecho ya un diagnóstico de neumonía y no está claro si se deben prescribir antibióticos. Propone utilizar los resultados de la prueba de la proteína C reactiva para guiar la prescripción de antibióticos en personas sin diagnóstico clínico de neumonía ya establecido de la siguiente manera: No ofrecer rutinariamente terapia antibiótica si la concentración de PCR es inferior a 20 mg/L. Considerar una prescripción diferida de antibióticos si la concentración de PCR está entre 20 mg/L y 100 mg/L. Ofrecer terapia antibiótica si la concentración de PCR es superior a 100 mg/L.

En la evaluación de EUneHTA (European Network for Health Technology Assessment) de la prueba rápida de PCR para guiar la prescripción de antibióticos en atención primaria para infecciones respiratorias agudas obtienen resultados similares a los encontrados en esta revisión⁵¹. Estiman una reducción del uso de antibióticos con la prueba rápida de PCR tanto en las infecciones respiratorias agudas en general como en las ITRI (RR 0,76 95%CI 0,61–0,94), sin encontrar diferencias significativas en el resto de variables analizadas.

Los resultados coinciden con los hallados en una revisión Cochrane sobre point-of-care tests de biomarcadores para guiar la prescripción de antibióticos en infecciones respiratorias agudas en atención primaria³⁵. Concluyen tras revisar 6 ensayos clínicos que el test de PCR puede reducir el uso de antibióticos tanto en infecciones del tracto respiratorio superior como inferior, y es poco probable que la intervención aumente la morbilidad. Realizan un análisis independiente de los ensayos por clusters y los individuales, obteniendo un beneficio estadísticamente significativo en los primeros pero no en los segundos, y no obtienen un estimador preciso de la reducción de antibióticos por la heterogeneidad. Por el tipo de población incluida en los estudios los resultados no pueden extrapolarse a niños, pacientes con múltiples comorbilidades o inmunocomprometidos. También sugiere que el beneficio sería más marcado cuando la intervención se realiza junto con recomendaciones específicas más restrictivas sobre el uso de antibióticos, aunque no propone valores umbral de PCR concretos.

En otra revisión reciente sobre el impacto del test de PCR capilar en la atención ambulatoria (cualquier tipo de infección), y que incluye estudios aleatorizados y no aleatorizados, también concluyen que esta intervención puede reducir el uso inmediato de antibióticos sin empeorar otros resultados en salud, aunque la evidencia para estos otros resultados es escasa³⁶. Otro metanálisis sobre la utilización de antibióticos con el test de PCR en infecciones respiratorias de cualquier localización obtiene conclusiones similares, hallando una reducción significativa del uso de antibióticos, pero también gran heterogeneidad³⁴.

Un estudio reciente que aporta datos de seguimiento de un ensayo clínico con test de PCR capilar arroja dudas sobre la utilidad de esta prueba en el contexto de la práctica clínica habitual, fuera de las condiciones ideales de

un ensayo clínico⁵². En el ensayo clínico original el test de PCR mostró una reducción del uso de antibióticos en la consulta inicial (33% vs 48%)³⁸. Tras hacer un seguimiento a los médicos que habían participado en el ensayo, y dándoles la oportunidad de acceder a la prueba de PCR de forma gratuita en todos los grupos, a los 12 meses de seguimiento el uso del test fue muy reducido (1,34% en el grupo de médicos que estaba originalmente asignado a práctica clínica habitual vs 5,77% en los que estaban asignados al grupo PCR), y aumentó el uso de antibióticos en el grupo de PCR, por lo que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prescripción de antibióticos en los dos grupos a los 12 meses (51% vs 43%). Sin embargo, en los médicos de un tercer brazo que habían realizado formación en habilidades de comunicación, la reducción de la prescripción de antibióticos sí fue duradera a largo plazo.

Los datos de dos ensayos clínicos factoriales apuntan a que otro tipo de intervenciones, basadas en la información y la formación, podrían ser al menos tan eficaces como la determinación de la PCR para la reducción del uso innecesario de antibióticos.

7.1.1 Subgrupo: niños

Los datos sobre el uso del test de PCR en sangre capilar en niños con sospecha de ITRI son limitados, ya que solo uno de los ensayos clínicos se centra exclusivamente en esta población. En este ensayo clínico con niños entre 3 meses y 12 años se analizaron la prescripción de antibióticos en la consulta inicial y a los 28 días, y la necesidad de reconsulta por la misma patología en el mes posterior a la consulta inicial, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de PCR y el control en ninguna de las variables.

Dos ensayos clínicos realizados en pacientes con infección respiratoria de cualquier localización aportan datos específicos del subgrupo de niños, pero no se conoce la proporción de participantes con ITRI y los resultados que obtienen son contradictorios.

En la evaluación de EUneHTA de la prueba rápida de PCR para guiar la prescripción de antibióticos en atención primaria para infecciones respiratorias agudas realizan un subanálisis en niños, y concluyen que no es posible establecer a partir de su revisión cuál es el impacto de la PCR sobre la prescripción de antibióticos en niños con ITR (de cualquier localización) debido a los datos limitados y a la falta de consistencia de los resultados⁵¹.

En los análisis de subgrupos realizados en otros metanálisis sobre la utilidad de la PCR en las infecciones respiratorias tampoco encuentran beneficios en el subgrupo de los niños con estas patologías^{35,36}.

7.2. Niños con sospecha de cualquier infección aguda

Los ensayos clínicos que estudian el uso del test de PCR en niños con sospecha de cualquier infección aguda no aportan datos sobre la mortalidad. La evidencia disponi-

ble, proveniente de 4 ensayos clínicos con 2.488 participantes, no muestra una disminución del uso de antibióticos en la consulta inicial por el uso del test de la PCR capilar en esta población, con una calidad de la evidencia moderada. Tampoco se hallan diferencias en la prescripción de antibióticos en el primer mes desde la consulta inicial, según los dos ensayos clínicos que analizan esta variable (n=1.237), aunque la calidad de la evidencia es muy baja.

Los dos ensayos clínicos que analizan los ingresos hospitalarios (n=1.217) no encuentran diferencias entre el grupo que mide la PCR y el de práctica clínica habitual, al igual que los tres ensayos clínicos que estudian las derivaciones al hospital (n=1.487).

Con los datos provenientes de dos ensayos clínicos con 1.237 participantes, sí se halla que los pacientes a los que se mide la PCR tienen más reconsultas por la misma patología que los del grupo control en términos relativos, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa en términos absolutos.

No se encuentran diferencias en la recuperación clínica a los 7 ni a los 28 días, pero la evidencia proviene de un solo ensayo clínico (n=1.141) y la calidad de la evidencia es baja. Tampoco se hallaron diferencias en la realización de pruebas adicionales, con datos obtenidos de dos ensayos clínicos, y con una calidad de la evidencia muy baja.

8. Conclusiones generales

- La resistencia a antibióticos es un importante y creciente problema para la salud pública, y el uso excesivo e inadecuado de antibióticos se reconoce como una causa fundamental que impulsa las resistencias a antibióticos. Estudios ecológicos demuestran que un aumento del consumo de antibióticos se relaciona con más resistencias a los mismos, y los países con mayores consumos tienen también altos niveles de resistencias. A nivel de paciente, hay una clara relación entre la dosis y duración del tratamiento antibiótico y la aparición de resistencias a antibióticos. También hay evidencia de que los pacientes que se han tratado con antibióticos con más frecuencia tienen mayor riesgo de desarrollar resistencia. Varias estrategias de optimización de antimicrobianos han mostrado que un menor y más adecuado uso de antibióticos puede reducir en la población general las resistencias a antibióticos. Sin embargo, no hay evidencia de en qué proporción pueden reducirse las resistencias en relación a la disminución del consumo de antibióticos. Tampoco existen datos específicos sobre la reducción de resistencias a antibióticos con la implementación de la prueba rápida de la PCR en atención primaria. A priori, cualquier estrategia que consiga un uso más adecuado de antibióticos podría reducir las resistencias, por lo que hay que considerar cuáles son las estrategias más adecuadas a implantar en nuestro medio, teniendo en cuenta también el coste-efectividad.

- La prueba de PCR no permite determinar la etiología de la infección, ni es lo suficientemente sensible o específica para descartar la presencia o ausencia de ITRI. Sin embargo los ensayos clínicos muestran que su uso puede

reducir la prescripción de antibióticos en la sospecha de infección del tracto respiratorio inferior en atención primaria en adultos, tanto en la consulta inicial (-15%) como en el conjunto del episodio (hasta 4 semanas después), aunque en este caso la reducción es algo inferior (-13%). Por el tipo de población incluida en los estudios, los resultados no pueden extrapolarse a niños, pacientes con múltiples comorbilidades o inmunocomprometidos. Ningún estudio ha estimado el impacto de este resultado en las resistencias a antibióticos. Otras intervenciones propuestas para el mismo fin basadas en estrategias de formación a los clínicos han mostrado resultados al menos similares en la reducción del uso innecesario de antibióticos, y parece que su efecto tras la introducción en la práctica clínica podría ser más duradero a largo plazo.

- No se han obtenido diferencias en ninguna variable clínica por el empleo de la determinación de la PCR capilar, por lo que no serían esperables beneficios a otro nivel, si bien ello indica que la intervención tampoco sería perjudicial.

- En niños no se observa un beneficio adicional en ninguna variable respecto a la práctica clínica habitual con la determinación de PCR capilar, ni en ITRI ni en infecciones agudas de cualquier tipo, pudiendo en este caso incluso aumentar la necesidad de reconsultas por la misma patología.

- No existen unos valores umbral de PCR claramente establecidos para la recomendación de prescribir o no antibióticos en pacientes con ITRI, lo que dificulta la implementación de esta medida y la comparación y extrapolación de los resultados de los estudios, los cuales utilizan valores de referencia diferentes o directamente no los presentan. Los valores más comunes son <20 mg/L como recomendación de no prescribir y >100 mg/L como recomendación para prescribir. También se han propuesto estrategias de prescripción diferida en valores intermedios superiores (por ejemplo >50 y <100 mg/L).

- El análisis económico de la introducción de la PCR capilar en la situación en que puede aportar algún beneficio (sospecha de infección del tracto respiratorio inferior en adultos) estima que en Navarra supondría un coste incremental por paciente de entre 9,76 y 14,16 € respecto a la práctica clínica habitual. Cada antibiótico evitado en un episodio de ITRI tendría un coste de entre 76,1 y 110,4 €. El impacto económico estimado del uso generalizado de esta prueba en Navarra sería de entre 585.844 y 849.954 € al año, asumiendo que se emplease exclusivamente para la citada indicación, cuestión que por otra parte sería difícil de garantizar. Un análisis económico basado en un ensayo clínico factorial concluye que una intervención basada en la formación de los clínicos sería más coste-efectiva que la introducción del test rápido de PCR.

- En Navarra, durante el año 2018, en el 63% de los episodios de ITRI no clasificados como neumonía se prescribieron antibióticos. El coste medio por cada tratamiento antibiótico en los episodios de ITRI fue de 8,1 €, muy superior a los 2,5 € del tratamiento con amoxicilina, considerado en este caso tratamiento de elección si se precisase. Esto indica un consumo inadecuado de antibióticos tanto cuantitativa como cualitativamente para los casos

de ITRI en AP en Navarra.

- En el contexto de la implantación de los Programas de Optimización de uso de Antibióticos (PROA) en atención primaria, el impacto del empleo de la prueba rápida de PCR podría ser menor, ya que sería esperable partir de un consumo de antibióticos más reducido y adecuado. En este sentido, los estudios factoriales donde se analizan dos

intervenciones (PCR rápida y formación en habilidades de comunicación) aisladas o en combinación muestran que el efecto de las dos intervenciones cuando se aplican conjuntamente no es la suma de sus efectos por separado, sino que solo consiguen un pequeño efecto adicional sobre las intervenciones por separado.





Propuesta MAPAC

9. Propuesta MAPAC

Teniendo en cuenta las conclusiones extraídas del informe respecto a las variables clave e importantes preestablecidas con los servicios implicados para la toma de decisiones (mortalidad, prescripción de antibióticos, ingresos hospitalarios y derivaciones a urgencias) y el interés inicial planteado en torno a la relación coste-efectividad, **no se encuentra justificado el uso de la prueba rápida de medición de proteína C reactiva de forma generalizada en el ámbito de atención primaria** en Navarra, en los casos de infecciones del tracto respiratorio inferior en cualquier edad o infecciones agudas de cualquier tipo en niños.

Cabe señalar que las conclusiones del informe y recomendaciones no son aplicables a otros ámbitos como las urgencias hospitalarias o extrahospitalarias u otros entornos de atención especializada, ya que no han sido analizados.

Otros aspectos que cabría considerar como el impacto en cuestiones organizativas u otros elementos característicos de cada organización sanitaria son difícilmente mesurables y no es posible analizar el efecto a estos niveles a través de la literatura científica, por lo que quedan fuera del ámbito de evaluación de la comisión MAPAC.



10. Referencias

- Llor, C. & Hernández, S. Enfermedad infecciosa en atención primaria: estudio prospectivo efectuado durante todo un año. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **28**, 222–226 (2010).
- McCullough, A. R. et al. Antibiotics for acute respiratory infections in general practice: comparison of prescribing rates with guideline recommendations. *Med. J. Aust.* **207**, 65–69 (2017).
- Creer, D. D. et al. Aetiological role of viral and bacterial infections in acute adult lower respiratory tract infection (LRTI) in primary care. *Thorax* **61**, 75–9 (2006).
- Pavia, A. T. Viral Infections of the Lower Respiratory Tract: Old Viruses, New Viruses, and the Role of Diagnosis. *Clin. Infect. Dis.* **52**, S284–S289 (2011).
- Butler, C. C. et al. Variation in antibiotic prescribing and its impact on recovery in patients with acute cough in primary care: prospective study in 13 countries. *BMJ* **338**, b2242–b2242 (2009).
- Butler, C. C. et al. Antibiotic prescribing for discoloured sputum in acute cough/lower respiratory tract infection. *Eur. Respir. J.* **38**, 119–125 (2011).
- Little, P. et al. Amoxicillin for acute lower-respiratory-tract infection in primary care when pneumonia is not suspected: a 12-country, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect. Dis.* **13**, 123–129 (2013).
- Llor, C. et al. Effectiveness of two types of intervention on antibiotic prescribing in respiratory tract infections in Primary Care in Spain. *Happy Audit Study. Aten. primaria* **46**, 492–500 (2014).
- Carlet, J. et al. Society's failure to protect a precious resource: antibiotics. *Lancet (London, England)* **378**, 369–71 (2011).
- Costelloe, C., Metcalfe, C., Lovejoy, A., Mant, D. & Hay, A. D. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and metaanalysis. *BMJ* **340**, c2096–c2096 (2010).
- Consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2017. European Centre for Disease Prevention and Control. <https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/rates-co>. (2017).
- Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. European Centre for Disease Prevention and Control, 2016 <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-Europe-2016.pdf>.
- Tonkin-Crine, S. K. et al. Clinician-targeted interventions to influence antibiotic prescribing behaviour for acute respiratory infections in primary care: an overview of systematic reviews. *Cochrane database Syst. Rev.* **9**, CD012252 (2017).
- Prince, K., Omar, F. & Joolay, Y. A Comparison of Point of Care C-Reactive Protein Test to Standard C-Reactive Protein Laboratory Measurement in a Neonatal Intensive Care Unit Setting. *J. Trop. Pediatr.* (2019). doi:10.1093/tropej/fmy082
- Scharnhorst, V. et al. A multicenter evaluation of a point of care CRP Test. *Clin. Biochem.* **71**, 38–45 (2019).
- Woodhead, M. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - Full version. *Clin. Microbiol. Infect.* **17**, E1–E59 (2011).
- National Institute for Health and Care Excellence. Pneumonia. Diagnosis and management of community and hospital-acquired pneumonia in adults. 2014. Clinical guideline CG191.
- Holm, A. et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for predicting pneumonia in adults with lower respiratory tract infection in primary care. *Br. J. Gen. Pract.* **57**, 555–60 (2007).
- van der Meer, V., Neven, A. K., van den Broek, P. J. & Assendelft, W. J. J. Diagnostic value of C-reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ* **331**, 26 (2005).
- Flanders, S. A. et al. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am. J. Med.* **116**, 529–35 (2004).
- Andreeva, E. & Melbye, H. Usefulness of C-reactive protein testing in acute cough/respiratory tract infection: an open cluster-randomized clinical trial with C-reactive protein testing in the intervention group. *BMC Fam. Pract.* **15**, 80 (2014).
- Butler, C. C. et al. C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. *N. Engl. J. Med.* **381**, 111–120 (2019).
- Cals, J. W. L., Butler, C. C., Hoptaken, R. M., Hood, K. & Dinant, G.-J. Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. *BMJ* **338**, b1374–b1374 (2009).
- Cals, J. W. L., Schot, M. J. C., de Jong, S. A. M., Dinant, G.-J. & Hoptaken, R. M. Point-of-Care C-Reactive Protein Testing and Antibiotic Prescribing for Respiratory Tract Infections: A Randomized Controlled Trial. *Ann. Fam. Med.* **8**, 124–133 (2010).
- Cals, J. W. L. et al. Enhanced Communication Skills and C-reactive Protein Point-of-Care Testing for Respiratory Tract Infection: 3.5-year Follow-up of a Cluster Randomized Trial. *Ann. Fam. Med.* **11**, 157–164 (2013).
- Melbye, H., Aaraas, I., Fleten, N., Kolstrup, N. & Mikalsen, J. I. [The value of C-reactive protein testing in suspected lower respiratory tract infections. A study from general practice on the effect of a rapid test on antibiotic research and course of the disease in adults]. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* **115**, 1610–5 (1995).
- Schot, M. J. et al. Point-of-care C-reactive protein to assist in primary care management of children with suspected non-serious lower respiratory tract infection: a randomised controlled trial. *BJGP Open* **2**, bjgpopen18X101600 (2018).
- Baraff, L. J. et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Ann. Emerg. Med.* **22**, 1198–1210 (1993).
- Bressan, S. et al. Bacteremia in feverish children presenting to the emergency department: A retrospective study and literature review. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* **101**, 271–277 (2012).
- Benito-Fernández, J. et al. Pneumococcal bacteremia in febrile infants presenting to the emergency department 8 years after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the Basque Country of Spain. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **29**, 1142–4 (2010).
- Isaacman, D. J. & Burke, B. L. Utility of the serum C-reactive protein for detection of occult bacterial infection in children. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* **156**, 905–9 (2002).
- Gutierrez, M., Beier, U. H., Hupert, J., Niederman, L. G. & Schwartz, A. C-Reactive Protein is a Poor Predictor of Bacterial Pneumonia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **27**, 670 (2008).
- Flood, R. G., Badik, J. & Aronoff, S. C. The Utility of Serum C-Reactive Protein in Differentiating Bacterial from Nonbacterial Pneumonia in Children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **PAP**, (2008).

34. Huang, Y., Chen, R., Wu, T., Wei, X. & Guo, A. Association between point-of-care CRP testing and antibiotic prescribing in respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of primary care studies. *Br. J. Gen. Pract.* **63**, e787-94 (2013).
35. Aabenhus, R., Jensen, J.-U. S., Jorgensen, K. J., Hrobjartsson, A. & Bjerrum, L. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care. *Cochrane database Syst. Rev.* CD010130 (2014). doi:10.1002/14651858.CD010130.pub2
36. Verbakel, J. Y. et al. Impact of point-of-care C reactive protein in ambulatory care: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* **9**, e025036 (2019).
37. Helle Z. Diederichsen, Merete Skaml, H. Z. et al. Randomised controlled trial of CRP rapid test as a guide to treatment of respiratory infections in general practice. *Scand. J. Prim. Health Care* **18**, 39–43 (2000).
38. Little, P. et al. Effects of internet-based training on antibiotic prescribing rates for acute respiratory-tract infections: a multinational, cluster, randomised, factorial, controlled trial. *Lancet* **382**, 1175–1182 (2013).
39. Do, N. T. T. et al. Point-of-care C-reactive protein testing to reduce inappropriate use of antibiotics for non-severe acute respiratory infections in Vietnamese primary health care: a randomised controlled trial. *Lancet Glob. Heal.* **4**, e633–e641 (2016).
40. Jakobsen, K. A. et al. Influence of CRP testing and clinical findings on antibiotic prescribing in adults presenting with acute cough in primary care. *Scand. J. Prim. Health Care* **28**, 229–36 (2010).
41. Kavanagh, K. E., O'Shea, E., Halloran, R., Cantillon, P. & Murphy, A. W. A pilot study of the use of near-patient C-Reactive Protein testing in the treatment of adult respiratory tract infections in one Irish general practice. *BMC Fam. Pract.* **12**, 93 (2011).
42. Peters, C. M., Schouwenaars, F. M., Haagsma, E., Evenhuis, H. M. & Echteld, M. A. Antibiotic prescribing and C-reactive protein testing for pulmonary infections in patients with intellectual disabilities. *Br. J. Gen. Pract.* **63**, e326-30 (2013).
43. Llor, C. et al. Interventions to reduce antibiotic prescription for lower respiratory tract infections: Happy Audit study. *Eur. Respir. J.* **40**, 436–441 (2012).
44. Cals, J. W. L. et al. C-reactive protein point of care testing and physician communication skills training for lower respiratory tract infections in general practice: economic evaluation of a cluster randomized trial. *J. Eval. Clin. Pract.* **17**, 1059–1069 (2011).
45. Oppong, R. et al. Cost-effectiveness of point-of-care C-reactive protein testing to inform antibiotic prescribing decisions. *Br. J. Gen. Pract.* **63**, e465–e471 (2013).
46. Lemiengre, M. B. et al. Optimizing antibiotic prescribing for acutely ill children in primary care (ERNIE2 study protocol, part B): a cluster randomized, factorial controlled trial evaluating the effect of a point-of-care C-reactive protein test and a brief intervention combined with written safety net advice. *BMC Pediatr.* **14**, 246 (2014).
47. Verbakel, J. Y. et al. Should all acutely ill children in primary care be tested with point-of-care CRP: a cluster randomised trial. *BMC Med.* **14**, 131 (2016).
48. RebNord, I. K., Sandvik, H., Batman Mjelle, A. & Hunskaar, S. Out-of-hours antibiotic prescription after screening with C reactive protein: A randomised controlled study. *BMJ Open* **6**, (2016).
49. Van den Bruel, A., Jones, C., Thompson, M. & Mant, D. C-reactive protein point-of-care testing in acutely ill children: a mixed methods study in primary care. *Arch. Dis. Child.* **101**, 382–385 (2016).
50. Althaus, T. et al. Effect of point-of-care C-reactive protein testing on antibiotic prescription in febrile patients attending primary care in Thailand and Myanmar: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Glob. Heal.* **7**, e119–e131 (2019).
51. O'Brien K, Gloeckner L, Jordan K, Lucey D, Marshall L, Moran P, Wilbacher I, Harrington P. C-reactive protein point-of-care testing (CRP POCT) to guide antibiotic prescribing in primary care settings for acute respiratory tract infections (RTIs). *Rapid as.*
52. Little, P. et al. Antibiotic Prescribing for Acute Respiratory Tract Infections 12 Months After Communication and CRP Training: A Randomized Trial. *Ann. Fam. Med.* **17**, 125–132 (2019).

Apéndice I. Características de los estudios que analizan el test de PCR capilar en pacientes con signos de ITRI

Estudio	Nº sujetos (con ITRI)	Diseño	Características participantes	Recomendaciones para la prescripción de ATB	Variable principal	Variables secundarias
RCT						
Melbye et al. 1995 (Noruega)	239 (239, 100%)	ECA individual	Posible ITRI: Adultos con síntomas de neumonía, bronquitis o asma o uno de los siguientes: tos, disnea, dolor de pecho a la inspiración o al toser	Enf <24h: <50 mg/L: sin cambios en decisión clínica >50 mg/L: atb recomendado Enf 1-6 días: <11 mg/L: atb no recomendado 11-49 mg/L: sin cambios en decisión clínica >50 mg/L atb recomendado Enf >7 días <11 mg/L: atb no recomendado 11-24 mg/L: sin cambios en decisión clínica >25 mg/L atb recomendado	Prescripción atb en consulta inicial	Prescripción de atb en 21 días Recuperación clínica: n1 pacientes recuperados a los 7 y 21 días (mediante entrevista con el paciente)
Diederichsen et al. 2000 (Dinamarca)	812 (507 chest, 62%) No diferenciados	ECA individual	Infección respiratoria en cualquier edad (superior e inferior)	<11 mg/L normal >50 mg/L raramente infección bacteriana Sin recomendación específica sobre ATB	Prescripción de atb en consulta inicial	Aumento o no disminución de morbilidad a la semana
Cals et al. 2009 (Holanda)	431 (431, 100%)	ECA Cluster. 4 brazos: PCR-test y formación en habilidades comunicación solos o combinados	Adultos con sospecha de ITRI	<20 mg/L: infección bacteriana muy improbable. Se desaconseja atb >100 mg/L: inf Bacteriana probable, se recomienda atb 20-100 mg/L: se recomienda prescripción diferida	Prescripción atb en consulta inicial	Atb a los 28 días Reconsulta Recuperación clínica a los 28 días (referida por el paciente, basada en escala de puntuación de los síntomas) Satisfacción del paciente Muerte Ingreso hospitalario
Cals et al. 2010 (Holanda)	258 (107, 41,5%) Datos separados ITRI	ECA individual	Adultos (>18 años) con ITR (incluye ITRI y rinosinitis)	<20 mg/L: infección bacteriana muy improbable. Se desaconseja atb >100 mg/L: inf bacteriana probable, se recomienda atb 20-100 mg/L: se recomienda prescripción diferida	Prescripción atb en consulta inicial (inmediata o receta para diferida)	Atb a los 28 días Recon-sulta. Recuperación clínica a los 7 días (recuperación completa referida por el paciente) Satisfacción del paciente
Little et al. 2013 (6 países europeos)	6771 (5355, 79,1%) Datos separados ITRI	ECA Cluster. 4 brazos: Entrenamiento en PCR-test y habilidades comunicación solos o combinados	Adultos >18 años infección tracto respiratorio (superior e inferior)	<20: no recomendado ATB 21-50: evitar ATB en mayoría de casos 51-99: evitar ATB en mayoría de casos, ATB diferido en algunos casos >100: recomendado ATB	Uso de ATB	Reconsulta, hospitalización, gravedad y duración de los síntomas, mortalidad
Andreeva 2014 (Rusia)	179 (89,50%) Datos diferenciados para atb consulta inicial y recuperación 14 días	ECA Cluster	Adultos con ITRI/tos aguda <28 días (incluye superior e inferior)	Normalmente no necesario si <20 mg/L Necesario si >50 mg/L, considerando duración	Prescripción atb en consulta inicial y a las 2 semanas	Solicitud Rx Recuperación clínica a las 2 semanas (evaluado conjuntamente por médico y paciente, sin método estandarizado). Reconsultas en 2 semanas posteriores. Complicaciones incluyendo hospitalización
Do et al. 2016 (Vietnam)	2037 (no distingue superior e inferior)	ECA individual	1-65 años infección del tracto respiratorio (1 síntoma local y uno sistémico: tos, rinitis, faringitis, disnea, sibilancias, dolor pecho, anomalías a la auscultación fiebre, dolor de cabeza, mialgia, malestar general) Excluye casos graves	No recomendado 1-5 años si <10 mg/L No recomendado 6-65 años si <20 mg/L Recomendado atb si en adultos >100 mg/L y niños (1-15) > 50 mg/L	ATB en primeras 2 semanas	Atb en consulta inicial Reconsultas Eventos adversos graves (hospitalización y muerte) Tiempo para resolución de síntomas Satisfacción del paciente
Schol et al. 2018 (Holanda)	309 (309, 100%)	ECA individual	Niños (3 meses-12 años) con sospecha ITRI	<10 mg/L neumonía poco probable >100 mg/L neumonía probable 10-100 mg/L riesgo de neumonía al aumentar cifra	Prescripción atb en consulta inicial	Atb en el mismo episodio y en 3 meses Reconsultas Hospitalización
Butler et al. 2019 (Inglaterra y Gales)	653 (653, 100%)	ECA individual	Adultos >40 años con EPOC que presenta exacerbación (≥ 1 criterio Anthonisen)	<20 mg/L no beneficioso 20-40 mg/L podría ser beneficioso, especialmente si esputo purulento >40 mg/L probablemente beneficioso	-Uso atb en 4 semanas -Estado de salud relacionado con EPOC (Cuestionario Clínico COPD) a las 2 semanas	Atb en consulta inicial Prescripción atb en 4 semanas
Non-randomized trials						
Jakobsen et al. 2010 (Noruega y Suecia)	120 (No diferenciados superior e inferior)	Cohortes	Adultos (>18 años) con sospecha de ITRI		Prescripción atb	
Kavangh et al. 2011 (Irlanda)	120 (No diferenciados superior e inferior)	Antes-después	Adultos (>18 años) con síntomas de ITR (superior e inferior)		Prescripción atb en consulta inicial	Prescripción atb a los 28 días Reconsultas
Peters et al. 2013 (Holanda)	192	Cohortes	Pacientes de cualquier edad con discapacidad intelectual con sospecha de ITRI		Prescripción de antibióticos	
Llor et al. 2012 (Spain)	5385	Antes-después	Adultos con ITRI		Prescripción de antibióticos	

Estudios incluidos en revisiones sistemáticas de Verbakel 2019 (principal), Aabenhus 2014 (Rev. Cochrane), Huang 2013, y otros encontrados en búsqueda ITR: infección del tracto respiratorio; ITRI: infección del tracto respiratorio inferior

Apéndice II. Características de los estudios que analizan el test de PCR capilar en niños con signos de cualquier enfermedad aguda

Estudio	Nº sujetos, edad	Diseño	Características participantes	Recomendaciones para la prescripción de ATB	Variable principal	Variables secundarias
Lemiengre 2014 y Verbakel 2016 Bélgica	3174 1 mes-16 años	ECA Cluster	Niños con enfermedad aguda de menos de 5 días	"No se dio ninguna orientación específica a los médicos sobre la interpretación de los niveles de PCR"	Hospitalización en los 5 días tras consulta inicial	Prescripción de antibióticos Derivación al hospital Pruebas adicionales
Rebnord 2016 Noruega	397 0-6 años	ECA	Niños con fiebre o cualquier síntoma respiratorio atendidos en 4 servicios-fuera de horario y clínica de urgencias pediátricas		Prescripción de antibiótico Derivación al hospital	
Van den Bruel 2016 Reino Unido	54 1 mes-16 años	ECA	Niños con fiebre que acuden a servicios-fuera de horario Excluye: trauma agudo o clínicamente inestables	<20 mg/L infección sería menos probable >80 mg/L infección sería más probable	Tasa de reclutamiento	Prescripción de antibióticos Derivación al hospital Hospitalización Pruebas adicionales Reconsulta
Althaus 2019 Tailandia y Myanmar	2410 >1 año, cualquier edad Niños (<12 años): 1201 (49,8%) Aportan datos de niños por separado	ECA	Pacientes > 1 año con fiebre	Ymbral de 20 mg/L o 40 mg/L (2 grupos)	Prescripción de antibióticos en los primeros 5 días	Prescripción de antibióticos hasta 14 días después Reconsulta en 14 días Recuperación clínica (Referida por el paciente)

Apéndice III. Proteína C reactiva y COVID-19

• Una revisión sistemática y metanálisis de características clínicas, de laboratorio y radiológicas asociadas con la gravedad de infección por SARS-CoV-2 muestra que la elevación de la PCR, junto con otros parámetros inflamatorios, está relacionada con la gravedad de la enfermedad.¹ La revisión incluye 86 estudios con más de 90.000 participantes, 26 de ellos con 2.306 participantes que aportan datos sobre proteína C reactiva. La proporción de pacientes "inicialmente asintomáticos" con PCR elevada en los estudios (prevalencia agrupada del 19%; IC 95% 10-28%) fue significativamente menor que la de los estudios en pacientes hospitalizados (63%, IC 95% 0,48- 0,77). Además, en los pacientes ingresados, la PCR elevada se asoció aún más con la gravedad de la enfermedad, ya que los pacientes gravemente enfermos presentaban una PCR elevada más a menudo que el grupo leve/moderado: 0,88 (IC 95% 0,76-0,98) vs. 0,63 (IC 95%: 0,48-0,77). Por último, en el grupo de estudios con pacientes moderados/graves se observó un aumento de la prevalencia de la PCR elevada al aumentar la gravedad de la enfermedad (de ~60% a 91%).

• Una revisión sistemática y metanálisis sobre biomarcadores de 20 estudios que incluyen 4.843 pacientes hospitalizados con COVID-19 mostró que una elevación de la PCR (>10mg/L) implicaba un riesgo casi cuatro veces mayor de resultados clínicos negativos (OR: 3,97; IC 95% 2,89-5,45; p<0,00001). Se encontró una heterogeneidad significativa (p=0,004; I²=52%) entre los estudios.²

• Una revisión sistemática que incluía estudios llevados a cabo en pacientes adultos con confirmación de COVID-19 analizó la correlación entre el recuento leucocitario, la PCR y la temperatura corporal con la gravedad de los sujetos. Se incluyeron un total de 18 estudios retrospectivos, con un total de 3278 pacientes (732 pacientes graves). Presentar una PCR elevada se asoció con enfermedad grave (OR: 11,97 IC95% 4,97-28,8; I²=47,7%). La

sensibilidad de la PCR para identificar casos graves de COVID-19 fue de 0,87 IC95% (0,74-0,94), y la especificidad de 0,55 IC95% (0,30-0,78).³

• Un metanálisis que incluyó 31 estudios en el ámbito hospitalario sobre la diferencia de medias estandarizada (DME) entre los casos de COVID-19 graves y no graves mostró que, entre otros muchos biomarcadores, la proteína C reactiva (DME = 1.34, IC 95% 0,83-1,86; P:< 0,001) fue significativamente más elevada en casos graves.⁴

• Otra revisión que incluía 16 estudios analizó la relación entre el valor de PCR y los resultados clínicos en pacientes con COVID-19. Se obtuvo asociación entre el valor de PCR y los resultados clínicos (diferencia estandarizada de medias: 1,371; p=0000), pero la elevada heterogeneidad observada (I²=93,7) impide extraer conclusiones firmes al respecto.⁵

• Un estudio español con más de 4.000 pacientes de 127 centros con COVID-19 muestra que la elevación de la PCR es uno de los siete factores que se relacionan de forma independiente con el riesgo de muerte en pacientes hospitalizados.⁶

• Un estudio con 47 pacientes adultos que requieren hospitalización por neumonía o infección respiratoria evalúa la utilidad de un test rápido con sangre capilar que combina la medición de la proteína C reactiva con la proteína A de resistencia al myxovirus (MxA) para el triaje de COVID-19. Una elevación de MxA con o sin elevación de proteína C reactiva se interpreta como una infección viral, y una elevación de proteína C reactiva sin elevación de MxA se interpreta como una infección bacteriana. Comparando esta prueba con el método de referencia (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa o test de anticuerpos) se obtuvo una sensibilidad para infección vírica de 97,1% (IC 95% 83,3-99,9%).⁷

Niños

- En una revisión sistemática, 13 estudios (n= 336) con pacientes pediátricos proporcionaron datos sobre la elevación de PCR en pacientes con infección por COVID-19 leve.⁸ La prevalencia global de elevación de PCR en pacientes con COVID-19 leve fue de un 18% IC95% (10,28); I2=66%. En pacientes con enfermedad grave, se dispone de datos de 4 estudios, todos ellos con entre 1 y 8 pacientes, por lo que no es posible extraer conclusiones al respecto.
- Otra revisión sistemática con datos individuales de casos pediátricos, que incluye 123 niños (22 estudios, 5 países) muestra que la proteína C reactiva se elevó en el 24.8% de los casos.⁹ Encontraron que los niños de menor edad tenían elevaciones mayores de la proteína C reactiva (entre otros marcadores) que los niños de mayor edad.
- Otra revisión sistemática que compara niños con infección confirmada por SARS-CoV-2 asintomáticos frente a sintomáticos encuentra que la elevación de la proteína C reactiva se asocia a la infección sintomática (se eleva en un 22,8% de los sintomáticos vs 5,7% de asintomáticos).¹⁰
- Un estudio español con niños que ingresaron por COVID-19 halló que los niños con enfermedad no complicada no presentaban alteraciones en datos de laboratorio significativas (mediana PCR: 0,5 mg/dL), frente a aquellos con un curso complicado, que presentaron alteraciones analíticas incluyendo elevación de la proteína C reactiva (mediana PCR 20,6 mg/dL).¹¹

Conclusiones

La proteína C reactiva es un marcador muy inespecífico que no permite diferenciar infecciones por SARS-CoV-2 de otras infecciones víricas ni de infecciones bacterianas, por lo que por sí mismo tiene escaso o nulo valor para el diagnóstico diferencial de COVID-19 en atención primaria.

No hay evidencia de la utilidad de la proteína C reactiva para el diagnóstico precoz de COVID-19, y la prevalencia de elevación en pacientes leves/asintomáticos es escasa.

La proteína C reactiva ha mostrado tener valor como biomarcador pronóstico en pacientes con COVID-19 hospitalizados, ya que su elevación (junto con la de otros parámetros inflamatorios) se asocia a mayor gravedad de la enfermedad y resultados clínicos adversos como requerimiento de ventilación mecánica, ingreso en UCI o mortalidad.

No existe evidencia sobre el valor que podría tener la medición de la proteína C reactiva mediante prueba rápida en atención primaria para el diagnóstico o toma de decisiones respecto a COVID-19, ni en población general ni población pediátrica.

Referencias

1. Borges do Nascimento, I. J. et al. Clinical, laboratory and radiological characteristics and outcomes of novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection in humans: A systematic review and series of meta-analyses. *PLoS One* 15, e0239235 (2020).
2. Malik, P. et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evidence-Based Med.* bmjebm-2020-111536 (2020). doi:10.1136/bmjebm-2020-111536
3. Yamada, T. et al. Value of leukocytosis and elevated C-reactive protein in predicting severe coronavirus 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Clin. Chim. Acta* 509, 235–243 (2020).
4. Danwang, C. et al. A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biomark. Res.* 8, 37 (2020).
5. Sahu, B. R., Kampa, R. K., Padhi, A. & Panda, A. K. C-reactive protein: A promising biomarker for poor prognosis in COVID-19 infection. *Clin. Chim. Acta* 509, 91–94 (2020).
6. Berenguer, J. et al. Characteristics and predictors of death among 4,035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin. Microbiol. Infect.* (2020). doi:10.1016/j.cmi.2020.07.024
7. Karim, N. et al. Utility of the FebriDx point-of-care test for rapid triage and identification of possible coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Int. J. Clin. Pract.* e13702 (2020). doi:10.1111/ijcp.13702
8. Henry, B. M. et al. Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review. *Clinical Biochemistry* 81, 1–8 (2020).
9. Christophers, B. et al. Trends in clinical presentation of children with COVID-19: a systematic review of individual participant data. *Pediatr. Res.* (2020). doi:10.1038/s41390-020-01161-3
10. Yoon, S. et al. Clinical Characteristics of Asymptomatic and Symptomatic Pediatric Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 56, (2020).
11. Storch-de-Gracia, P. et al. Espectro clínico y factores de riesgo de enfermedad complicada en niños ingresados con infección por SARS-CoV-2. *An. Pediatría* (2020). doi:10.1016/j.anpedi.2020.07.025



Servicio Navarro de Salud Osasunbidea

Sección de Innovación y Organización

ISSN 2695-9135. **Información** Servicio Navarro de Salud/Osasunbidea. Calle Tudela 20, planta 1. 31003 Pamplona. **Teléfono:** +34 848428176 **E-mail** secinnorg@navarra.es **Web** www.sieci.navarra.es **Comité editorial Presidente** Juan Erviti López **Vocales** Jon Ariceta Iraola, M^º Carmen Bacaicoa Saralegui, Ana Barcos Urriaga, Federico Bolado Concejo, M^º Concepción Celaya Lecea, Nuria Chivite Fernández, Victoria Duro Suárez, José Ignacio Elejalde Guerra, Nekane García Alcalde, Inmaculada Gimena Ramos, Helena Gómez Herrero, Francisco Javier González Arteaga, Javier Gorricho Mendivil, Marta Gutiérrez Valencia, Ainhoa Iceta Lizarraga, Jesús Jiménez Calvo, Javier Lafita Tejedor, Leire Leache Alegría, Óscar Lecea Juárez, Julián Librero López, Javier Martínez de Morentin Garraza, Nicolás Martínez Vellilla, Ana María Mateo Cervera, Manuel Montesino Semper, M^º Ángeles Nuin Villanueva, Ana Otamendi Murillo, Luisa Pérez Ayerra, Marta Ramos Zugasti, Adriana Rivero Marcotegui, Isabel Rodrigo Rincón, María Salinas Muñoz, Ángel Sampérez Legarre, Eva Turumbay Ramírez, Francisco Javier Turumbay Ranz, Jesús Zabaleta Jurío. **Editor:** Luis Carlos Saiz Fernández.