

# **Herramientas de predicción de infecciones bacterianas serias en lactantes febriles de 1 a 3 meses de edad: revisión sistemática y metanálisis**

*Prediction tools for serious bacterial infection in young febrile infants: Systematic review and meta-analysis*

## **Investigadores principales**

Julian Mauricio Rendón Cifuentes<sup>1</sup>, Javier Alejandro Álvarez Hernández<sup>1</sup>

## **Coinvestigadores y asesores metodológicos**

Claudia Patricia Beltrán Arroyave<sup>1</sup>, Javier Mauricio Sierra Abaúnza<sup>1</sup>, Iván Dario Florez Gómez<sup>1</sup>.

## **Afiliaciones**

1. Departamento de Pediatría y Puericultura, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

**Conflicto de interés:** sin conflictos de interés que declarar

**Título corto:** Prediction tools for serious infections in infants.

**Financiamiento:** no se obtuvo financiación para este estudio.

**Abreviaturas:** FSF (fiebre sin foco), IBS (infección bacteriana grave), IBI (infección bacteriana invasiva), ITU (infección del tracto urinario), Sensibilidad (S), Especificidad (E), VP (verdadero positivo), VN (verdadero negativo) FP (falso positivo), FN (falso negativo), PL (punción lumbar), LR + (razón de verosimilitud positiva), LR - (razón de verosimilitud negativa). Spn ( *Streptococcus pneumoniae* ) y HiB ( *Haemophilus influenzae* tipo B).

**Resumen del artículo:** Se presenta el rendimiento **predictivo** actual de las escalas existentes encontradas para descartar IBS en niños de 1 a 3 meses por medio de una revisión sistemática y metanálisis.

## **Declaración de la contribución de los autores**

Drs Sierra, Florez, Beltrán, Rendón y Alvarez conceptualizaron y diseñaron el estudio. Rendón y Álvarez diseñaron los instrumentos y recopilaron datos, llevaron a cabo los análisis iniciales y la redacción del manuscrito.

Los Drs. Flórez y Sierra coordinaron y supervisaron el diseño de los instrumentos de recopilación de datos. Todos los autores revisaron y aprobaron el manuscrito final tal como fue presentado y aceptan ser responsables de todos los aspectos del trabajo.

## **Resumen**

**Contexto:** La aplicación de escalas o herramientas de predicción de infección bacteriana seria (IBS) e invasiva (IBI) para pacientes con fiebre sin foco (FSF) se han diseñado para predecir el riesgo de infección bacteriana en un paciente a partir de la sumatoria de criterios clínicos y paraclínicos y así disminuir procedimientos invasivos, uso de antibióticos y hospitalizaciones innecesarias.

**Objetivo:** Evaluar el rendimiento diagnóstico de las escalas de predicción de IBS en lactantes entre 1 y 3 meses con FSF.

**Métodos:** Realizamos una revisión sistemática de la literatura y metanálisis de pruebas diagnósticas. Buscamos en Embase, Medline, LILACS, Epistemonikos y literatura gris hasta octubre 8 de 2021. Incluimos estudios realizados en lactantes de 1-3 meses, que aplicaron la prueba índice (escalas de predicción) y comparada con prueba estándar (cultivos de sangre, líquido cefalorraquídeo, urocultivo). Tamizamos títulos y abstracts, revisamos texto completo y extrajimos información de los estudios elegibles en duplicado. Evaluamos riesgos de sesgos con la herramienta QUADAS-2. Realizamos metanálisis bivariado de efectos aleatorios para calcular sensibilidad y especificidad combinadas, y sus correspondientes razones de verosimilitud (LR) positivos y negativos.

**Resultados:** Incluimos 21 estudios. La prevalencia de IBS osciló entre 7,6%-46,3%. Las escalas más sensibles fueron Rochester, Filadelfia, PECARN, y el algoritmo “StepbyStep.”, siendo las últimas dos las de mejor rendimiento (LR- 0.17 y 0.18, respectivamente). Escalas de YOS y “Labscore” fueron las menos sensibles (Sensibilidad entre 39.3% y 55% ). La herramienta más específica fue “Labscore”. Las escalas más recientes, que incluyen exámenes de laboratorios y se han desarrollado en población vacunada para Spn y HiB son las de mejor rendimiento.

**Conclusión:** Las escalas predictoras mejoran su rendimiento al incluir variables clínicas y de laboratorio como proteína C reactiva y procalcitonina. PECARN y StepbyStep, parecen ser las mejores para tamizar niños de 1 a 3 meses con FSF. Registro del protocolo en PROSPERO:

CRD42022284343

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones bacterianas serias (IBS) son un amplio grupo de enfermedades entre las que se destacan infección del tracto urinario (ITU), infecciones osteoarticulares, neumonía, meningitis y bacteriemia<sup>1</sup>. Adicionalmente, a estas dos últimas, se les denomina infecciones bacterianas invasivas (IBI). Se caracterizan por alta probabilidad de complicaciones y muerte sin una intervención médica oportuna especialmente en lactantes menores. Actualmente, la IBS más común en niños es la ITU, presente en 70-80% de los casos.<sup>1</sup>

La fiebre sin foco (FSF) se define como el cuadro febril menor a siete días en un paciente que luce en buenas condiciones generales y en el cual, luego de una historia clínica y examen físico cuidadoso, no se logra determinar su origen<sup>2</sup>. La prevalencia de IBS en lactantes menores de 3 meses con FSF es de aproximadamente 10% y varía según características de la población<sup>3</sup>. Este escenario plantea un reto para el diagnóstico y la toma de decisiones terapéuticas oportunas<sup>4</sup>, ya que a pesar de que en la mayoría de los casos estos pacientes tienen infecciones virales autolimitadas, el retraso en el diagnóstico y tratamiento de una IBS puede tener consecuencias graves en morbilidad y mortalidad. A esta situación se suma que la realización de procedimientos y tratamientos innecesarios en los niños con FSF, puede comprometer la seguridad del paciente e incrementar los costos de atención<sup>3</sup>.

Las pruebas diagnósticas no tienen un rendimiento suficientemente adecuado para descartar estas infecciones bacterianas o virales<sup>5</sup>. Una estrategia que ha contribuido a disminuir esta incertidumbre diagnóstica y sus implicaciones, es el uso de escalas predictoras de riesgo de IBS<sup>3</sup>. Estas herramientas consisten en la sumatoria de criterios clínicos y pruebas de laboratorio e imágenes que buscan detectar los niños con FSF que tienen bajo riesgo de desarrollar IBS. Muchas escalas se han usado por décadas, las primeras fueron desarrolladas en los años ochenta y noventa, época en que los principales microorganismos implicados en IBS en lactantes eran *Streptococcus pneumoniae* (Spn) y *Haemophilus influenzae* tipo B (HiB)<sup>5</sup>. Las escalas que han

sido más usadas desde esa época son las escalas de Boston <sup>6</sup>, Filadelfia <sup>7</sup> y Rochester <sup>8</sup>, entre otras<sup>5</sup>.

No obstante, la etiología y frecuencia de las IBS ha cambiado, a partir de la implementación de la vacunación contra Spn y HiB<sup>7</sup>; la frecuencia de IBS e IBI (IBS/IBI) han disminuido de manera importante, y han emergido otros microorganismos como *E.coli* y *Streptococcus* del grupo B (SGB) <sup>9,10</sup>. Más recientemente, se han desarrollado escalas de riesgo como Step by Step , y el Lab score, entre otras, <sup>11</sup> que reflejan el cambio en la epidemiología luego de la universalización de la vacunación contra Spn y HiB; además, incluyen exámenes que no hacían parte de escalas previas, como la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT)<sup>3</sup>.

En 2017 un estudio de validación de escalas predictoras, encontró que la sumatoria de pruebas de laboratorio es superior a aquellos que solo tienen en cuenta signos y síntomas <sup>12</sup>. Una RSL publicada el mismo año<sup>13</sup> describió el rendimiento diagnóstico de los criterios de Rochester, Filadelfia y Labscore en lactantes menores de 3 meses, pero esta no incluyó otras escalas disponibles ni existe una revisión ampliada sobre su rendimiento diagnóstico.

El objetivo de este estudio fue sintetizar la evidencia disponible sobre las escalas de riesgo existentes y su utilidad para predecir IBS y/o IBI en pacientes entre uno y tres meses de edad con cuadro clínico de FSF.

## **METODOLOGÍA**

Se desarrolló una revisión sistemática de la literatura del desempeño pronóstico de las escalas de riesgo o herramientas de predicción de IBS/IBI en el lactante entre 1 y 3 meses de edad. Nuestro protocolo fue registrado previamente en la base de datos PROSPERO (CRD42022284343), consultable en <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>. Este reporte sigue las pautas de presentación de informes de la extensión *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* para revisiones sistemáticas de la literatura de validez diagnóstica <sup>14</sup>.

### **Selección de artículos y evaluación del riesgo de sesgos**

Se incluyeron estudios tipo ensayo clínico, observacionales o de prueba diagnóstica, publicados en idioma inglés o español, que hubiesen evaluado el rendimiento de una escala de riesgo. La población de interés fueron los lactantes entre uno y tres meses de edad con FSF definida como fiebre menor a siete días en un paciente que luce en buenas condiciones generales y en el cual, luego de una historia clínica y examen físico cuidadoso, no se logra determinar el origen de la fiebre <sup>2</sup>. Los estudios debieron haber sido conducidos en niños entre 1 a 3 meses o aportando idealmente información separada para esta población cuando otras edades se incluían. Se excluyeron los estudios realizados en pacientes con enfermedades crónicas como desnutrición, inmunodeficiencias, cardiopatías, neumopatías, enfermedades neurológicas y metabólicas.

Se consideró como prueba índice, cualquier escala de riesgo o herramienta desarrollada para predecir una IBS o una IBI incluyendo las siguientes escalas, pero no limitado solo a ellas: Boston, Rochester, Step by step, Lab score, Filadelfia, YALE, PECARN, entre otras. La prueba de referencia considerada para IBI/IBS fueron los cultivos o pruebas moleculares obtenidas de muestra en líquido cefalorraquídeo, sangre, orina, materia fecal, o líquido articular. Para el caso de la neumonía, la prueba estándar fue la radiografía de tórax con lectura especializada. Los estudios debieron presentar información suficiente para calcular las medidas de validez

diagnóstica, es decir, verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN) de las escalas en comparación con la prueba estándar.

### **Estrategia de búsqueda**

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Embase, Medline (vía Ovid), LILACS, Epistemonikos, utilizando términos controlados o descriptores MESH o Emtree o libres (ver apéndice 1). Se emplearon filtros de búsqueda para aumentar la sensibilidad de detección de estudios de diagnóstico y pronóstico propuestos por Geersing<sup>15</sup> e Ingui y colaboradores<sup>16</sup>. Adicionalmente, se desarrolló una búsqueda no estructurada en el sitio de literatura gris [www.lareferencia.info/es/](http://www.lareferencia.info/es/), y búsquedas manuales de referencias encontradas en artículos, recomendaciones de expertos en el tema locales. Las estrategias de búsqueda se ejecutaron entre el 08/10/2021 y el 09/10/2021. Se anexan las estrategias de búsqueda (ver apéndice 2).

### **Selección de los estudios**

Los estudios obtenidos de las búsquedas fueron exportados al gestor bibliográfico Mendeley® donde se removieron duplicados. Posteriormente, dos evaluadores (JR, JA) de manera independiente, efectuaron una revisión por título y resumen usando la plataforma Rayyan® aplicando los criterios de inclusión y exclusión. Se seleccionaron las referencias consideradas elegibles por al menos uno de los investigadores para conseguir en texto completo. Resolvimos conflictos verificando los criterios de inclusión y exclusión, bajo discusión. Posteriormente, los mismos dos evaluadores (JR, JA), de manera independiente, hicieron lectura de los artículos en texto completo para definir su elegibilidad y las diferencias se resolvieron por consenso.

### **Extracción de los datos**

Los artículos incluidos pasaron a una tercera etapa de extracción de datos y evaluación del riesgo de sesgos. La extracción de los datos se realizó en duplicado e independiente por los mismos dos evaluadores (JR, JA) en una hoja de Microsoft Excel prediseñada y piloteada para tal efecto.

Luego se unificaron en un solo documento de Microsoft Excel, analizando y descartando errores de digitación y desacuerdos. Las diferencias se resolvieron por consenso entre los dos evaluadores, y con la participación de un tercero, de ser necesario (CB, JS, o IF). Por último, se extrajeron las siguientes variables de los estudios incluidos: nombre del autor, año de publicación, país, tipo de estudio, edad, definición de IBS y/o IBI, prevalencia de IBS, frecuencia de verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos positivos (FP) y FN (falsos negativos), sensibilidad y especificidad.

### **Definiciones y resultados de las pruebas**

Para efectos de los análisis y cálculo de medidas de validez diagnóstica se establecieron las siguientes definiciones. La prueba índice fueron cada una de las escalas por separado, y se consideró positiva cuando el riesgo estimado de IBS o IBI según esta, recomiende la toma de cultivos y/o inicio de antibioticoterapia empírica. Las pruebas de referencia fueron para IBI cultivo positivo para patógenos en sangre o en LCR, y para IBS, las anteriores, o una de las siguientes: urocultivo positivo para patógenos, radiografía de tórax interpretada como neumonía, cultivo positivo para patógenos de líquido articular o materia fecal. Se definió paciente sano para IBI cuando los cultivos de LCR y sangre fueron negativos, y para IBS cuando, además, fue negativo el urocultivo, la radiografía de tórax y las demás pruebas de referencia realizadas. Paciente enfermo fué aquel que presentó positividad en una de las pruebas de referencia para IBI o para IBS.

### **Medidas de validez diagnóstica**

Para cada prueba de referencia, se construyeron tablas de contingencia de 2x2 con los VP, VN, FP, FN, y con esto se calculó la sensibilidad y la especificidad para cada herramienta. Cuando los datos de los estudios lo permitieron, se discriminaron dichas variables para la población de interés, es decir, el grupo de edad entre uno y tres meses.

### **Evaluación de Riesgo de sesgos**

Se evaluó el riesgo de sesgos de los estudios incluidos con la herramienta de calidad de los estudios de precisión diagnóstica (QUADAS-2) <sup>17</sup> por dos investigadores. Se aplicaron los cuatro dominios clave de QUADAS 2: selección de pacientes, prueba índice, prueba de referencia y flujo de tiempo utilizando las preguntas de señalización recomendadas. Para presentar gráficamente los resultados se utilizó la figura de riesgos de sesgos del programa Revman versión 5.

### **Análisis estadístico**

Se utilizó el modelo bivariado de efectos aleatorios para estimar una sensibilidad y especificidad resumidas con sus correspondientes intervalos de confianza del 95 % (IC95 %). Se presentaron las sensibilidades (S) y especificidades (E) específicas del estudio en diagramas de bosque (Forest plots). Adicionalmente, se calcularon LR+ y LR- con sus respectivos IC95% a partir de la S y E combinadas obtenidas. LR+ se calculó como la sensibilidad combinada dividida por 1-especificidad combinada. LR- se calculó como 1- la sensibilidad combinada dividida por la especificidad combinada. En los casos en que la información obtenida de los estudios no era suficiente para desarrollar los cálculos necesarios para estas medidas, describimos la información de forma narrativa (síntesis cualitativa), mediante el uso de tablas resumen. Para estos análisis se usó Stata versión 15.0 (Stata Corp., College Station, TX, EE. UU.) con los paquetes de comandos “metandi”.

## **RESULTADOS**

### **Selección de los estudios**

La búsqueda bibliográfica identificó 8239 referencias, de las cuales se revisaron 6876 en título y resumen, luego de remover duplicados. En total, se consideraron 96 estudios potencialmente elegibles aportados por las bases de datos y 3 estudios obtenidos por otras fuentes <sup>14,17,18</sup>, los cuales revisamos en texto completo, excluyendo 78 por diferentes causas (el apéndice 3 contiene la tabla con los estudios excluidos). Se incluyeron así 19 estudios provenientes de bases de datos y 2 más obtenidos de otras fuentes para un total de 21 artículos. La Figura 1 presenta el diagrama de flujo de selección en formato PRISMA.

### **Características de los estudios**

Las características generales de los 21 estudios incluidos se presentan en la Tabla 1. Sólo 5 estudios recolectaron información de forma prospectiva. En cuanto a la edad, doce estudios <sup>18-29</sup> (57.1%) evaluaron lactantes entre 0 a 60 días, 7 estudios <sup>6,11,30-34</sup> (33.3%) lactantes entre 0 a 90 días, un estudio <sup>35</sup> (4.7%) entre 0 a 180 días pero con datos disponibles de menores de 90 días, y un estudio <sup>36</sup> (4.7%), lactantes entre 29 y 60 días. Solo cuatro de los estudios presentaron datos de análisis separados para el subgrupo de población entre uno y tres meses de edad, excluyendo los neonatos <sup>19,28,29,36</sup>. Los demás no tenían datos discriminados para la edad objetivo. La edad promedio de los pacientes osciló entre 31 y 57 días.

### **Prevalencia y etiología de las IBS en los estudios**

La definición de IBS e IBI fue heterogénea entre los estudios, ya que la mayoría de ellos <sup>11,18,19,24,27,28,32,33,35,36</sup> usaron sólo la ITU, meningitis y bacteriemia como IBS y otros agregaron además neumonía o enteritis bacteriana, artritis séptica e incluso infección de tejidos blandos <sup>6,21,25,31,34</sup>. La prevalencia de IBS e IBI en los estudios seleccionados varió ampliamente,

oscilando entre 7,6%<sup>32</sup> a 46,3%<sup>6</sup> y 2,7%<sup>28</sup> a 6,6%<sup>22</sup> respectivamente, siendo la ITU la IBS más frecuente, presentándose en 71% de los casos. En cuanto a las IBI la bacteriemia y meningitis representaron el 60% y 24% de los casos, respectivamente, reportándose coexistencia de bacteriemia y meningitis en 3.5 % y coexistencia de bacteriemia e ITU en 12% de los casos de IBI. Once estudios no reportaron la etiología de la IBS. Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *E.coli* y *Klebsiella spp*, para ITU, *S. agalactiae* y *E. coli* para bacteriemia, y *S.agalactiae*, en meningitis. La neumonía se reportó frecuentemente pero los datos fueron limitados por las diferencias metodológicas.

### **Escalas evaluadas y pruebas de referencia**

Los estudios evaluaron PECARN, Rochester, Filadelfia, Boston, Yale, LabScore, NICE, Step by Step, IBI Score y otras<sup>6,11,28,29</sup>. En todos los casos en que se evaluará IBS, los estudios usaron como prueba de referencia el cultivo sanguíneo y el cultivo de orina, mientras que la ejecución de cultivo de LCR sólo se realizó en todos los niños en diez estudios<sup>20,24–26,28–30,32,33,36</sup>, y la radiografía de tórax en 5 estudios<sup>21,25,30,34,35</sup>.

### **Riesgo de sesgos**

La figura 2 resume los hallazgos de la evaluación del riesgo de sesgos de los artículos incluidos. Dos estudios<sup>20,29</sup> fueron considerados como riesgo alto de sesgo en la selección de pacientes al utilizar el diseño de casos y controles, un estudio<sup>25</sup> utilizó pacientes seleccionados de dos cohortes históricas en tiempos diferentes 2005 a 2009 y otra del 2010 y no quedó claro el motivo de esta decisión por lo que se clasificó como incierto. El dominio más afectado en la evaluación de riesgo de sesgos fue el correspondiente a la aplicación de las pruebas para comprobar la presencia de infecciones bacterianas, ya que en un estudio<sup>33</sup> el porcentaje de pacientes a quienes se les realizó urocultivo fue del 72%, cultivos de LCR 78% y hemocultivos 88%. En 13 estudios<sup>6,19,20,22–24,28,29,31,32,34–36</sup> la realización de algunas pruebas como el LCR o radiografía de tórax

dependía del juicio clínico o del resultado de los estudios preliminares de la escala que se estuviera evaluando y no se dejaba claro si estos cultivos fueron reemplazados por el seguimiento clínico.

### **Resultados principales**

La tabla 3 resume los hallazgos principales para cada escala para detectar IBI sola, IBS, o para detectar IBS o IBI. Se realizó metanálisis para aquellas escalas que presentaban 4 o más estudios. Por lo tanto, se combinaron estadísticamente los resultados de predicción de IBS o IBI de escalas de Rochester, Filadelfia, LabScore y la predicción de Rochester, solo para IBS. El apéndice 5 describe cada escala y el rendimiento individual de los estudios que la evaluaron. El apéndice 6 describe las características de las escalas aplicables a lactantes entre 1 y 3 meses de edad con FSF encontradas en esta revisión sistemática. A continuación se describen los resultados de cada escala.

#### ***Rochester***

Ocho estudios evaluaron la escala de Rochester, de los cuales, 5 evaluaron el desempeño para predecir IBS<sup>6,25,30,32,34</sup> y 3 para IBI<sup>11,28,29</sup>. El metanálisis de la validez de la escala de Rochester para detectar IBS o IBI mostró sensibilidad y especificidad combinadas de 90% (IC95% 84–93%) y 53% (IC 95% 39–67%), respectivamente (Figura 3). El metanálisis combinando solo estudios que evaluaron IBS mostró S y E combinadas de 91% (IC95% 84–95%) y 53% (IC95% 31–74%), respectivamente (Apéndice 7). No se realizó metanálisis con información exclusiva para IBI, por el bajo número de estudios.

#### ***Filadelfia***

Cuatro estudios evaluaron la escala de Filadelfia de lo cuales, dos evaluaron el desempeño para predecir IBS<sup>6,36</sup> y dos para IBI<sup>28,29</sup>. El metanálisis de la validez de la escala de Filadelfia para

detectar IBS o IBI (4 estudios) concluye S y E combinadas de 89% (IC95% 83–93%) y 40% (IC95% 23–61%), respectivamente (Figura 4). No logramos realizar metanálisis con información exclusiva para IBI o para IBS, por bajo número de estudios.

### ***LabScore***

Cuatro estudios evaluaron la escala de LabScore, de los cuales tres evaluaron el desempeño para predecir IBS<sup>31,34,35</sup> y uno para IBI<sup>11</sup>. En el metanálisis de la validez de la escala de LabScore para detectar IBS o IBI (4 estudios) se encontró S y E combinadas de 55% (IC95% 45–64%) y 90% (IC95% 72–97%), respectivamente (Figura 5). No se realizó metanálisis con información exclusiva para IBI o para IBS, por el bajo número de estudios.

### ***Boston***

Tres estudios evaluaron la escala de Boston. Dos evaluaron el desempeño para predecir IBS<sup>6,36</sup> y uno para IBI<sup>28</sup>. No se pudo realizar metanálisis por el bajo número de estudios. Las sensibilidades oscilaron entre 78 y 79% para detección de IBS, y de 86% para IBI, y las especificidades entre 65 y 66%.

### ***PECARN***

Tres estudios evaluaron la escala de PECARN, de los cuales, tres evaluaron el desempeño para predecir IBS<sup>18,19,24</sup> y dos de esos tres para IBI<sup>18,24</sup>. No se pudo realizar metanálisis por el bajo número de estudios. Las sensibilidades para detección de IBS oscilaron entre 90 y 98%, y las especificidades entre 55 y 63%.

### ***IBIScore***

Tres estudios evaluaron la escala de IBI Score, todas para predecir IBI <sup>22,26,29</sup>. No se pudo realizar metanálisis por el bajo número de estudios. Las sensibilidades para detección de IBI oscilaron entre 85 y 100%, y las especificidades entre 28 y 43%.

### ***Otras escalas validadas y no validadas***

Un estudio evaluó la escala de YOS para predecir IBS <sup>27</sup>. La sensibilidad fue 39.3% (IC95% 34.8-44.1%) y la especificidad 66% (IC95% 64-67%). Un estudio evaluó la escala de NICE para predecir IBS <sup>6</sup>. La sensibilidad fue 93% (IC95% 90-96%) y la especificidad 14.1% (IC95% 12-17%). Dos estudios evaluaron el algoritmo Step by Step para IBS<sup>34</sup> y otro para IBI<sup>11</sup>. La sensibilidad y especificidad para IBI fue 92% y 47%, respectivamente, y para IBS, 81% y 51%, respectivamente. En cuanto a las escalas no validadas, siete estudios reportaron resultados con estas <sup>21,23,26,28,30,32,33</sup>, los cuales se describen en apéndice 4.

## **DISCUSIÓN**

En esta revisión sistemática se sintetiza la evidencia encontrada a partir de 21 estudios que analizaron 42,951 lactantes menores, y evaluaron 9 escalas validadas para identificar los niños en riesgo de IBI o IBS. Se encontró que ninguna de las escalas tiene suficiente capacidad discriminatoria para ser utilizada como herramienta única en la predicción de IBS/IBI.

No obstante, a partir de evidencia combinada para PECARN, Rochester, y Filadelfia, y de estudios primarios no combinados para NICE y “Step by Step”, se puede decir que estas tienen sensibilidad y LR- aceptables para la detección de IBS, aunque algunas de ellas muy específicas como NICE dado que considera de alto riesgo todo niño menor de 3 meses. Igualmente, se encontraron valores de sensibilidad y LR+ subóptimos a partir de evidencia de estudios primarios

para Yale y LabScore. En cuanto a la especificidad y al LR+, LabScore fue la única escala que mostró valores aceptables a partir de evidencia combinada. Es decir, Rochester, Filadelfia, y StepbyStep, pero, sobre todo, PECARN, parecen ser aceptables para descartar una IBS/IBI, mientras que LabScore es la única escala aceptable para identificar una IBS/IBI.

Las escalas pueden tener diferencias en su desempeño por diversas razones; la enfermedad entre los pacientes en los cuáles se desarrolló y se validó la escala puede comportarse de forma heterogénea de acuerdo a cambios geográficos o periodos de tiempo diferentes. Por ejemplo, las escalas de Rochester, Yale, y Filadelfia se desarrollaron en periodo prevacunal para Spn y HiB, y las escalas de PECARN, IBI Score, LabScore, StepbyStep, son mucho más recientes en contexto del cambio etiológico de las IBS/IBI con disminución importante de la frecuencia de Spn y HiB. En nuestra RSL todos los estudios incluidos fueron considerados como realizados en época postvacunal.

Adicionalmente, encontramos que la inclusión de PCT o PCR mejora la capacidad predictora de las escalas recientes en comparación con las antiguas. Por ejemplo, los datos de PECARN sugieren que la implementación de estos paraclínicos mejoran el rendimiento y podrían disminuir la necesidad de hospitalizaciones y procedimientos invasivos especialmente cuando se refiere a IBI<sup>18,19,24</sup>. Además, una diferencia de esta escala en comparación con otras con sensibilidad similar, es que no requiere realizar punción lumbar (PL).

Llamativamente, aunque LabScore incluye PCR y PCT, entre otros exámenes, esta escala mostró subóptima sensibilidad. Esto podría explicarse por sus criterios, ya que por ser la ITU la IBS más frecuente, el puntaje del uroanálisis alterado es más bajo que el que dan los otros criterios y su alteración, no sugiere alto riesgo de IBS. No obstante, resultó ser una herramienta con alta especificidad para IBS. Incluso significativamente diferente que lo reportado en el estudio de

validación donde se aplicó la escala a pacientes entre 7 días y 36 meses con sensibilidad de 94% y especificidad de 78%, para 3 puntos o más <sup>37</sup>. Es posible que estas discrepancias correspondan a las diferencias en las edades, es decir que el bajo rendimiento sea solo en menores de 3 meses de edad.

En cuanto a las escalas más antiguas (Rochester, Filadelfia, Boston, YOS), en general, se encontró un menor rendimiento en comparación con lo reportado en los estudios de validación.. Por ejemplo, el estudio original de la escala YOS reportó mucho mejor rendimiento (sensibilidad 77% y especificidad 88%) para identificar IBS <sup>38</sup>, en comparación con la que encontramos en esta revisión (S 33% y E 66%). Lo anterior soporta la hipótesis de que sólo los parámetros clínicos sin considerar las ayudas diagnósticas, tienen menor rendimiento <sup>12</sup>. En el primer estudio de la escala de Rochester, por ejemplo, los autores describen sólo un paciente con IBS de 144 clasificados como bajo riesgo y 22 pacientes con IBS de los 89 clasificados como alto riesgo <sup>8</sup>. Hallazgos similares se encontraron en estudios posteriores <sup>38</sup>, que muestran cómo la escala ha perdido rendimiento predictor en la última década. El escenario con la escala de Filadelfia es similar, sensibilidad 98% en su publicación inicial <sup>7</sup>, en comparación con la sensibilidad de 89% encontrada en esta revisión.

Como ya se mencionó, esto puede ser explicado por el cambio etiológico de las IBS secundario a la implementación y expansión de la vacunación para SPn y HiB, así como el impacto de la profilaxis para SGB <sup>7</sup>, pero también, por la ausencia de uso de PCR/PCT en estas escalas. Por ejemplo, Villalobos et al <sup>30</sup> encontraron un importante aumento de sensibilidad y especificidad, cuando a la escala de Rochester se le agregan paraclínicos como PCR y PCT.

Un punto importante, más allá de la validez diagnóstica, es el impacto que pueda tener la implementación de las escalas en la práctica clínica sobre desenlaces clínicos o del sistema de

salud. Por ejemplo, algunos autores han mostrado como la implementación del StepbyStep disminuyó las tasas de PL sin alterar significativamente la tasa de IBI <sup>37</sup>. Este concepto es importante porque la necesidad de PL rutinaria se ha venido reevaluando en las últimas décadas. Por ejemplo, una revisión sistemática concluyó que el riesgo de meningitis concomitante en pacientes entre 29 y 90 días con ITU es 0,25% lo que sugiere que se pueden desarrollar abordajes aún más selectivos para realizar PL<sup>13</sup>. Sin embargo, en países de bajos y medianos ingresos, la epidemiología de las IBS puede ser diferente y se requiere la validación local de estas escalas en estos contextos. Así mismo exámenes como la PCT pueden tener disponibilidad limitada en muchos lugares.

En cuanto al diagnóstico viral, en pacientes con FSF y detección de virus, la literatura reporta que tener una prueba con detección viral reduce drásticamente la probabilidad de IBS o IBI <sup>39</sup>. No obstante, no encontramos escalas que incluyeran esta variable y parece ser un aspecto a considerar en futuras investigaciones.

Adicional a las escalas tradicionales y las recientes, encontramos escalas validadas menos difundidas que vale la pena resaltar. El puntaje de Aronson (denominado también IBI score), que incluye como variables la edad, temperatura máxima, uroanálisis y neutrófilos. Otra es la herramienta NICE <sup>38</sup> que se centra en hallazgos clínicos para clasificar alto riesgo de IBS, entre ellos la edad menor a 3 meses. Esta escala sugiere realizar paraclínicos iniciales en menores de 3 meses (hemograma, PCR, prueba de orina, hemocultivos) e indica realizar PL en contexto de FSF si los leucocitos son  $<5000$  o  $>15.000$  cel/mm<sup>3</sup>. Estas herramientas son sensibles pero muy poco específicas probablemente por el uso de la edad y la temperatura como criterios de alto riesgo, y requieren más estudios.

La principal fortaleza del presente estudio fue la recopilación de la información disponible por medio de una RSL con alta rigurosidad metodológica y describiendo nuevas estrategias no abordadas por las principales revisiones previas, siendo la más recientemente publicada en 2017<sup>13</sup>. Una limitación a resaltar es la heterogeneidad en la definición de IBS/IBI en cada estudio, lo que impacta las medidas de validez diagnóstica. Adicionalmente, la no disponibilidad de información discriminada para lactantes entre 1 y 3 meses, hace necesario analizar el rendimiento de las escalas junto con la población neonatal, lo que puede sobreestimar su prevalencia, y no reflejar el verdadero rendimiento en los lactantes menores no neonatos. Por último, solo incluimos estudios en inglés y español, por lo que existe la posibilidad de haber perdido estudios potencialmente elegibles en otros idiomas.

Nuestros resultados son relevantes para pediatras, desarrolladores de guías de práctica clínica e investigadores. La identificación de escalas con mayor sensibilidad y bajo LR- serían la herramienta ideal para el abordaje inicial en urgencias de lactantes menores con fiebre (LR- bajo al menos, por debajo de 0.2, e idealmente, por debajo de 0.1). En este orden de ideas, las escalas más útiles son las de PECARN y StepbyStep. Por otro lado, los desarrolladores de guías cuentan con una síntesis de la evidencia disponible para el desarrollo de recomendaciones y actualizaciones de guías. Por último, los investigadores pueden encontrar en este estudio, brechas en el conocimiento que requieren de estudios complementarios. Por ejemplo, es menester validar escalas en países en vía de desarrollo, para definir su rendimiento en otros contextos, así como diseñar estudios que ayuden a definir si las pruebas rápidas de identificación viral mejoran el rendimiento de las escalas.

En conclusión, ninguna de las escalas y herramientas predictivas de IBS/IBI en lactantes con FSF de uno a tres meses de edad tiene alto rendimiento por sí sola. No obstante, nuestros hallazgos soportan que la inclusión de paraclínicos como PCR o PCT aumentan la sensibilidad de las

escalas, y que las escalas desarrolladas más recientemente, parecen destacarse mejor en relación con la etiología actual de las IBS en la época postvacunal. En ese sentido deben priorizarse las escalas que usan estos exámenes y que fueron desarrolladas en época posvacunal. Por lo tanto, las dos escalas con mayor rendimiento para tamizar lactantes de 1-3 meses con fiebre parecen ser PECARN y StepbyStep.

## Bibliografía

1. Greenhow TL, Hung YY, Herz AM, Losada E, Pantell RH. The Changing Epidemiology of Serious Bacterial Infections in Young Infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(6):595-599. doi:10.1097/INF.0000000000000225
2. Trainor J, Stamos JK. Fever without a localizing source. *Pediatric Annals.* 2021;40(1):21-25.
3. Leigh S, Grant A, Murray N, et al. The cost of diagnostic uncertainty: a prospective economic analysis of febrile children attending an NHS emergency department. *BMC Med.* 2019;17(1):48. doi:10.1186/s12916-019-1275-z
4. Esposito S, Rinaldi VE, Argentiero A, et al. Approach to Neonates and Young Infants with Fever without a Source Who Are at Risk for Severe Bacterial Infection. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:1-11. doi:10.1155/2018/4869329
5. Woll C, Neuman MI, Aronson PL. Management of the Febrile Young Infant: Update for the 21st Century. *Pediatr Emerg Care.* 2017;33(11):748-753. doi:10.1097/PEC.0000000000001303
6. Yao SHW, Ong GYK, Maconochie IK, Lee KP, Chong SL. Analysis of emergency department prediction tools in evaluating febrile young infants at risk for serious infections. *Emerg Med J.* Published online October 25, 2019:emermed-2018-208210. doi:10.1136/emermed-2018-208210
7. Baker MD. Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *N Engl J Med.* 1993;329(20):1437-1441.
8. Dagan R, Powell KR, Hall CB, Menegus MA. Identification of infants unlikely to have serious bacterial infection although hospitalized for suspected sepsis. *J Pediatr.* 1985;107(6):855-860. doi:10.1016/S0022-3476(85)80175-X
9. Biondi E, Evans R, Mischler M, et al. Epidemiology of Bacteremia in Febrile Infants in the United States. *Pediatrics.* 2013;132(6):990-996. doi:10.1542/peds.2013-1759
10. Teele DW, Pelton SI, Grant MJA, et al. Bacteremia in febrile children under 2 years of age: Results of cultures of blood of 600 consecutive febrile children seen in a “walk-in” clinic. *J Pediatr.* 1975;87(2):227-230. doi:10.1016/S0022-3476(75)80584-1
11. Gomez B, Mintegi S, Bressan S, et al. Validation of the “Step-by-Step” Approach in the Management of Young Febrile Infants. *Pediatrics.* 2016;138(2):e20154381. doi:10.1542/peds.2015-4381
12. Vos-Kerkhof E de, Gomez B, Milcent K, et al. Clinical prediction models for young febrile infants at the emergency department: an international validation study. *Arch Dis Child.* Published online May 24, 2018:archdischild-2017-314011. doi:10.1136/archdischild-2017-314011
13. Irwin AD, Wickenden J, Le Doare K, Ladhani S, Sharland M. Supporting decisions to increase the safe discharge of children with febrile illness from the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2016;101(3):259-266. doi:10.1136/archdischild-2015-309056
14. McInnes MDF, Moher D, Thombs BD, et al. Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies: The PRISMA-DTA Statement. *JAMA.* 2018;319(4):388. doi:10.1001/jama.2017.19163
15. Geersing GJ, Bouwmeester W, Zuithoff P, Spijker R, Leeflang M, Moons K. Search Filters for Finding Prognostic and Diagnostic Prediction Studies in Medline to Enhance Systematic Reviews. Smalheiser NR, ed. *PLoS ONE.* 2012;7(2):e32844. doi:10.1371/journal.pone.0032844
16. Ingui BJ, Rogers MAM. Searching for Clinical Prediction Rules in MEDLINE. *J Am Med Inform Assoc.* 2001;8(4):391-397. doi:10.1136/jamia.2001.0080391
17. Whiting PF. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med.* 2011;155(8):529. doi:10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009
18. Velasco R, Lejarzegi A, Gomez B, et al. Febrile young infants with abnormal urine dipstick at low risk of invasive bacterial infection. *Arch Dis Child.* 2021;106(8):758-763. doi:10.1136/archdischild-2020-320468
19. Kuppermann N, Dayan PS, Levine DA, et al. A Clinical Prediction Rule to Identify Febrile Infants 60 Days and Younger at Low Risk for Serious Bacterial Infections. *JAMA Pediatr.* 2019;173(4):342. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.5501
20. Aronson PL, Shabanova V, Shapiro ED, et al. A Prediction Model to Identify Febrile Infants  $\leq 60$  Days at Low Risk of Invasive Bacterial Infection. *Pediatrics.* 2019;144(1):e20183604.

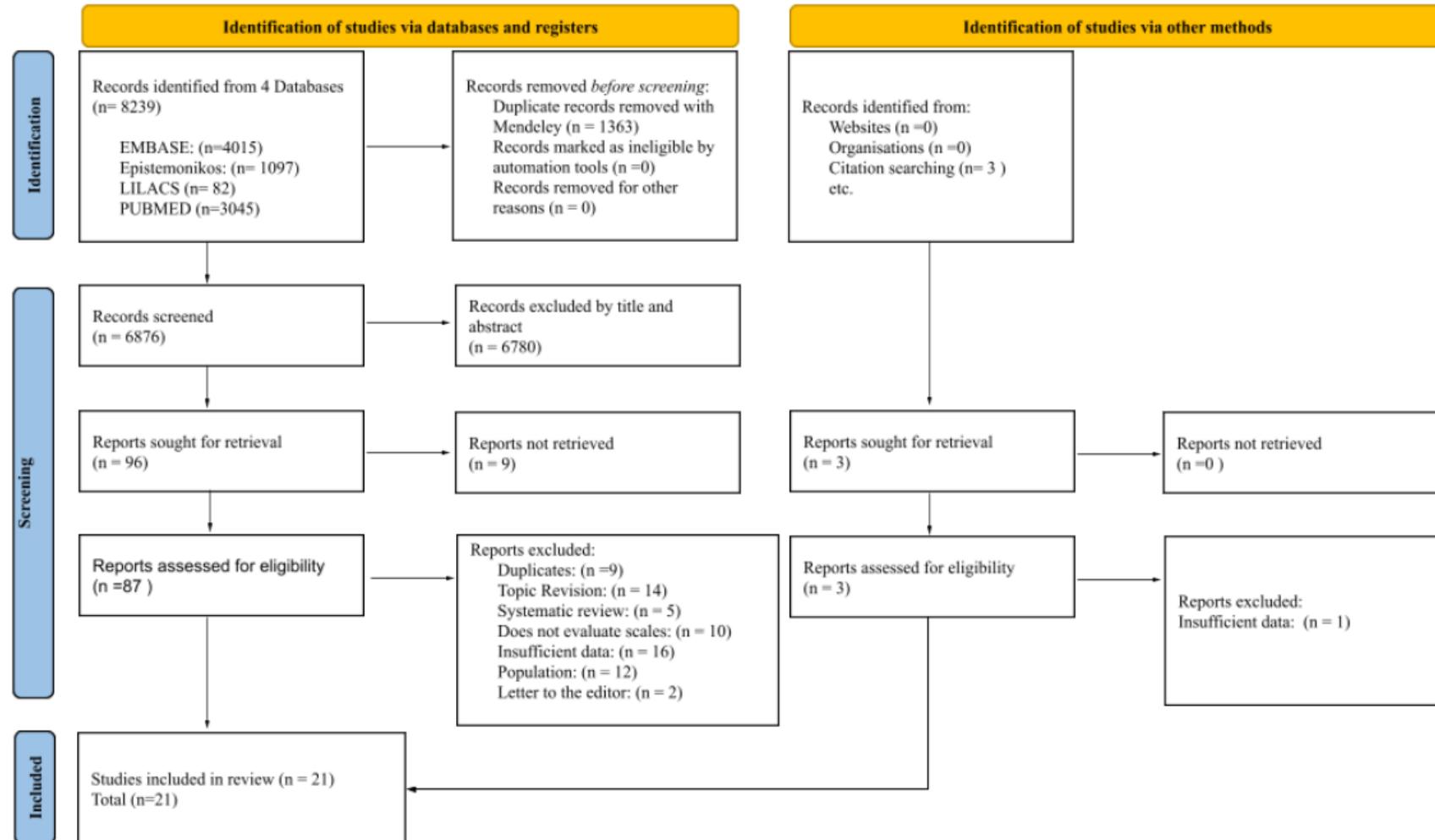
doi:10.1542/peds.2018-3604

21. Herr SM, Wald ER, Pitetti RD, Choi SS. Enhanced Urinalysis Improves Identification of Febrile Infants Ages 60 Days and Younger at Low Risk for Serious Bacterial Illness. *Pediatrics*. 2001;108(4):866-871. doi:10.1542/peds.108.4.866
22. Gatto A, Gambacorta A, Ferretti S, et al. IBI Score to Improve Clinical Practice in Newborns and Infants  $\leq$  60 Days with Fever in the Emergency Department. *Indian J Pediatr*. 2022;89(1):77-79. doi:10.1007/s12098-021-03932-0
23. Rabiner JE, Capua M, Golfeiz D, Shoag J, Avner JR. Validation of Risk Stratification Criteria to Identify Febrile Neonates at Low Risk of Serious Bacterial Infection. *Glob Pediatr Health*. 2019;6:2333794X1984507. doi:10.1177/2333794X19845076
24. Kuppermann N, Dayan PS, Atabaki S, et al. Validation of A Prediction Rule For Serious Bacterial Infections (SBIs) In Febrile Infants < 60 Days In A Multicenter Network. *Pediatrics*. 2021;147(3\_MeetingAbstract):513-515. doi:10.1542/peds.147.3MA5.513
25. Dotan M, Ashkenazi-Hoffnung L, Yarden-Bilavsky H, et al. Using the Rochester criteria to evaluate infantile fever is more effective in males than females. *Acta Paediatr*. 2016;105(8):e356-e359. doi:10.1111/apa.13471
26. Chiu IM, Cheng CY, Zeng WH, Huang YH, Lin CHR. Using Machine Learning to Predict Invasive Bacterial Infections in Young Febrile Infants Visiting the Emergency Department. *J Clin Med*. 2021;10(9):1875. doi:10.3390/jcm10091875
27. Nigrovic LE, Mahajan PV, Blumberg SM, et al. The Yale Observation Scale Score and the Risk of Serious Bacterial Infections in Febrile Infants. *Pediatrics*. 2017;140(1):e20170695. doi:10.1542/peds.2017-0695
28. Nguyen THP, Young BR, Poggel LE, Alabaster A, Greenhow TL. Roseville Protocol for the Management of Febrile Infants 7–60 Days. *Hosp Pediatr*. 2021;11(1):52-60. doi:10.1542/hpeds.2020-0187
29. Aronson PL, Wang ME, Shapiro ED, et al. Risk Stratification of Febrile Infants  $\leq$ 60 Days Old Without Routine Lumbar Puncture. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20181879. doi:10.1542/peds.2018-1879
30. Villalobos Pinto E, Sánchez-Bayle M. Creación de un modelo probabilístico de diagnóstico de infección bacteriana grave en lactantes febriles de 0 a 3 meses de vida. *An Pediatr*. 2017;87(6):330-336. doi:10.1016/j.anpedi.2017.02.003
31. Bressan S. Diagnostic performance of the lab-score in predicting severe and invasive bacterial infections in well-appearing young febrile infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(12):1239-1244. doi:DOI: 10.1097/INF.0b013e318266a9aa
32. Yaeger JP, Jones J, Ertefaie A, Caserta MT, van Wijngaarden E, Fiscella K. Using Clinical History Factors to Identify Bacterial Infections in Young Febrile Infants. *J Pediatr*. 2021;232:192-199.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2020.12.079
33. Bachur RG, Harper MB. Predictive Model for Serious Bacterial Infections Among Infants Younger Than 3 Months of Age. *Pediatrics*. 2001;108(2):311-316. doi:10.1542/peds.108.2.311
34. Mintegi S, Bressan S, Gomez B, et al. Accuracy of a sequential approach to identify young febrile infants at low risk for invasive bacterial infection. *Emerg Med J*. 2014;31(e1):e19-e24. doi:10.1136/emered-2013-202449
35. Markic J, Kovacevic T, Krzelj V, Bosnjak N, Sapunar A. Lab-score is a valuable predictor of serious bacterial infection in infants admitted to hospital. *Wien Klin Wochenschr*. 2015;127(23-24):942-947. doi:10.1007/s00508-015-0831-6
36. Lyons TW, Garro AC, Cruz AT, et al. Performance of the Modified Boston and Philadelphia Criteria for Invasive Bacterial Infections. *Pediatrics*. 2020;145(4):e20193538. doi:10.1542/peds.2019-3538
37. Gomez B. impact of the Step-by-Step on febrile infants. *Archives of Disease in Childhood*. 2021;106:1047-1049.
38. Fever in under 5s: assessment and initial management. Published online 2021:36.
39. Epalza C, Hallin M, Busson L, et al. Role of Viral Molecular Panels in Diagnosing the Etiology of Fever in Infants Younger Than 3 Months. *Clin Pediatr (Phila)*. 2020;59(1):45-52. doi:10.1177/0009922819884582
40. Velasco R, Gomez B, Benito J, Mintegi S. Accuracy of PECARN rule for predicting serious

bacterial infection in infants with fever without a source. *Arch Dis Child*. 2021;106(2):143-148.

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de los estudios

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

**Tabla 1. Características de los estudios incluidos**

Autor principal	Año	País	Características del estudio	Criterios de inclusión	Rango de edad en días	Media/mediana edad en días (DE ó IQR)	Número de pacientes total	de Escalas evaluadas	Pruebas estándar	Definiciones de Infecciones bacterianas
Kupfermann N <sup>19</sup>	2019	EE.UU	Prospectivo, observacional	Previamente sanos evaluados para detectar IBS	0-60	36 días (14,9)	1821	PECARN	Cultivo Sangre, orina y LCR	IBS: ITU, meningitis, bacteriemia
Aronson P <sup>20</sup>	2019	EE.UU	Retrospectivo casos y controles	Febriles	0-60	28 (16-43)	543 ( 181 casos y 362 controles)	Otras	Cultivo Sangre, orina y LCR	IBI :Meningitis, bacteriemia
Velasco R <sup>18</sup>	2020	España	Retrospectivo	Fiebre sin foco	0-60	35.7 (15.1)	1247	PECARN	Cultivo Sangre, orina y LCR	IBS: ITU, meningitis, bacteriemia
Yao <sup>6</sup>	2019	Singapur	Retrospectivo de validación. Análisis secundario	Febriles	0-90	No reporta.	1057	Rochester, Filadelfia, Boston	Cultivo Sangre, orina y LCR. Prueba molecular.	IBS: ITU, meningitis, bacteriemia, enterocolitis, osteomielitis, neumonía, sepsis,
Bressan S <sup>31</sup>	2012	España e Italia	Retrospectivo multicéntrico	Fiebre sin foco	0-90	No reporta.	1098 para el análisis de IBI y 1012 para el de IBS	Lab Score	Cultivo Sangre, orina y LCR	IBS: ITU, meningitis, bacteriemia, enteritis bacteriana
Herr S <sup>21</sup>	2001	EE.UU	Retrospectivo Cohorte	Febriles	0-60	34 días (2 - 60)	344	Otras	Cultivo Sangre, orina y LCR. Radiografía de tórax	IBS: ITU, meningitis, neumonía, bacteriemia, enterocolitis, bacteriana o crecimiento de patógeno en tejido blando.

Gatto A <sup>22</sup>	2021	Italia	Retrospectivo Cohorte		Fiebre sin foco, sin comorbilidades	0-60	31 días	166	IBI Score	Cultivo orina	IBI: bacteriemia	Meningitis,
Josko M <sup>35</sup>	2015	Croacia	Retrospectivo Observacional		Fiebre sin foco	0-180	36.4 ± 24.1	71 menores de 90 días	Lab Score	Cultivo Sangre, orina y LCR. Radiografía de tórax. Otras	IBS: ITU, bacteriemia	meningitis,
Lyons T <sup>36</sup>	2020	EE.UU	Retrospectivo. secundario	Análisis	Fiebre sin foco	29-60	42 días (35-50)	10928	Boston, Filadelfia	Cultivo Sangre, orina y LCR	IBS: ITU, bacteriemia	meningitis,
Gomez B <sup>11</sup>	2016	España Italia	Prospectivo		Fiebre sin foco	0-90	47 días (29-65)	2185	Rochester, Lab Score, Step by Step	Cultivo Sangre, orina y LCR	IBS: ITU, bacteriemia	meningitis,
Villalobos E <sup>30</sup>	2017	España	Prospectivo		Fiebre sin foco	0-90	39,9 Días	702	Rochester, Otras	Cultivo Sangre, orina y LCR. Radiografía de tórax. Otras	IBS: ITU, bacteriemia, enteritis bacteriana, artritis séptica, osteomielitis e infecciones de tejidos blandos.	meningitis, neumonía,
Rabiner J <sup>23</sup>	2019	EE.UU	Retrospectivo		Febriles	0-60	32 (±14) días	338	Otras	Cultivo Sangre, orina y LCR	IBI: bacteriemia	Meningitis,
Kuppermann N <sup>24</sup>	2021	EE.UU	Retrospectivo		Febriles	0-60	Sin IBS: 36 días (DE 14.5). Con IBS 35.5 días (DE 14.9)	1363	PECARN	Cultivo Sangre, orina y LCR	IBS: ITU, bacteriemia	meningitis,

Dotan M	2016	Israel	Prospectivo		Febriles	0-60	No reporta.	1896	Rochester	Cultivo Sangre, orina y IBS: ITU, meningitis, enteritis LCR. Radiografía de tórax. Otras bacteriana	
Chiu I	2021	Taiwán	Retrospectivo		Febriles	0-60	32 días SD (18)	4211	Otras	Cultivo Sangre y LCR IBI: meningitis o bacteriemia	
Yaeger J	2021	EE.UU	Retrospectivo Transversal		Febriles	0-90	57 días SD (22.3)	877 (730) mayores de 30 días)	Rochester, Otras	Cultivo Sangre, orina y IBS: ITU, meningitis, bacteriemia	
Nigrovic L	2017	EE.UU	Prospectivo		Febriles no críticos	0-60	Con IBS: 32 días (IQR 19-74 días)	Sin IBS: 38 días (IQR 26-48 días).	4591	YALE (YOS)	Cultivo Sangre, orina y IBS: ITU, meningitis, bacteriemia
Nguyen T	2021	EE.UU	Retrospectivo		Fiebre sin foco	0-60	No reporta.	2478 (1599 de 29 a 60 días)	Rochester, Filadelfia, Boston, Otras	Cultivo Sangre, orina y IBS: ITU, meningitis, bacteriemia	
Aronson P	2018	EE.UU	Retrospectivo controles	Casos y	Fiebre sin foco	0-60	No reporta.	384 casos y 249 controles.	Rochester, Filadelfia	Cultivo Sangre, orina y IBS: ITU, meningitis, bacteriemia	
Bachur R	2001	EE.UU	Retrospectivo		Febriles	0-90	Mediana 48 días (RIC: 30-66)	5279	Otras	Cultivo Sangre, orina y IBS: ITU, meningitis, bacteriemia	
Míntegi S	2013	España	Retrospectivo		Fiebre sin foco	0-90	No reporta.	1123	Step by Step, Lab Score, Rochester	Cultivo Sangre, orina y IBS: ITU, meningitis, enteritis, bacteriana, neumonía	

EE.UU: Estados Unidos; IBS: infección bacteriana seria; IBI: infección bacteriana invasiva; ITU: Infección del tracto urinario; LCR: líquido cefalorraquídeo.

**Figura 2 . Resumen de la evaluación de riesgos de sesgos de los estudios con la herramienta QUADAS-2**

	<u>Risk of Bias</u>				<u>Applicability Concerns</u>		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Aronson 2018	●	+	+	?	+	+	+
Aronson 2019	●	+	+	?	+	+	+
Bachur 2001	+	+	+	●	+	+	+
Bressan 2012	+	+	+	?	+	+	+
Chiu 2021	+	+	+	+	+	+	+
Dotan M 2016	?	+	+	+	?	+	+
Gatto 2021	+	+	+	?	+	+	+
Gómez B 2016	+	+	+	+	+	+	+
Herr 2001	+	+	+	+	+	+	+
Kupperman 2019	+	+	+	?	+	+	?
Kupperman 2021	+	+	+	?	+	+	+
Lyons 2020	+	+	+	?	+	+	+
Markic 2015	+	+	+	?	?	+	?
Mintegi 2013	+	+	+	?	+	+	+
Nguyen 2021	+	+	+	?	?	+	+
Nigrovic 2017	+	+	+	+	+	+	+
Rabiner 2019	+	+	+	?	+	+	+
Velasco 2020	+	+	+	+	+	+	+
Villalobos Pinto 2016	+	+	+	+	+	+	+
Yaeger 2021	?	+	+	?	+	+	+
Yao 2019	+	+	+	?	+	+	+

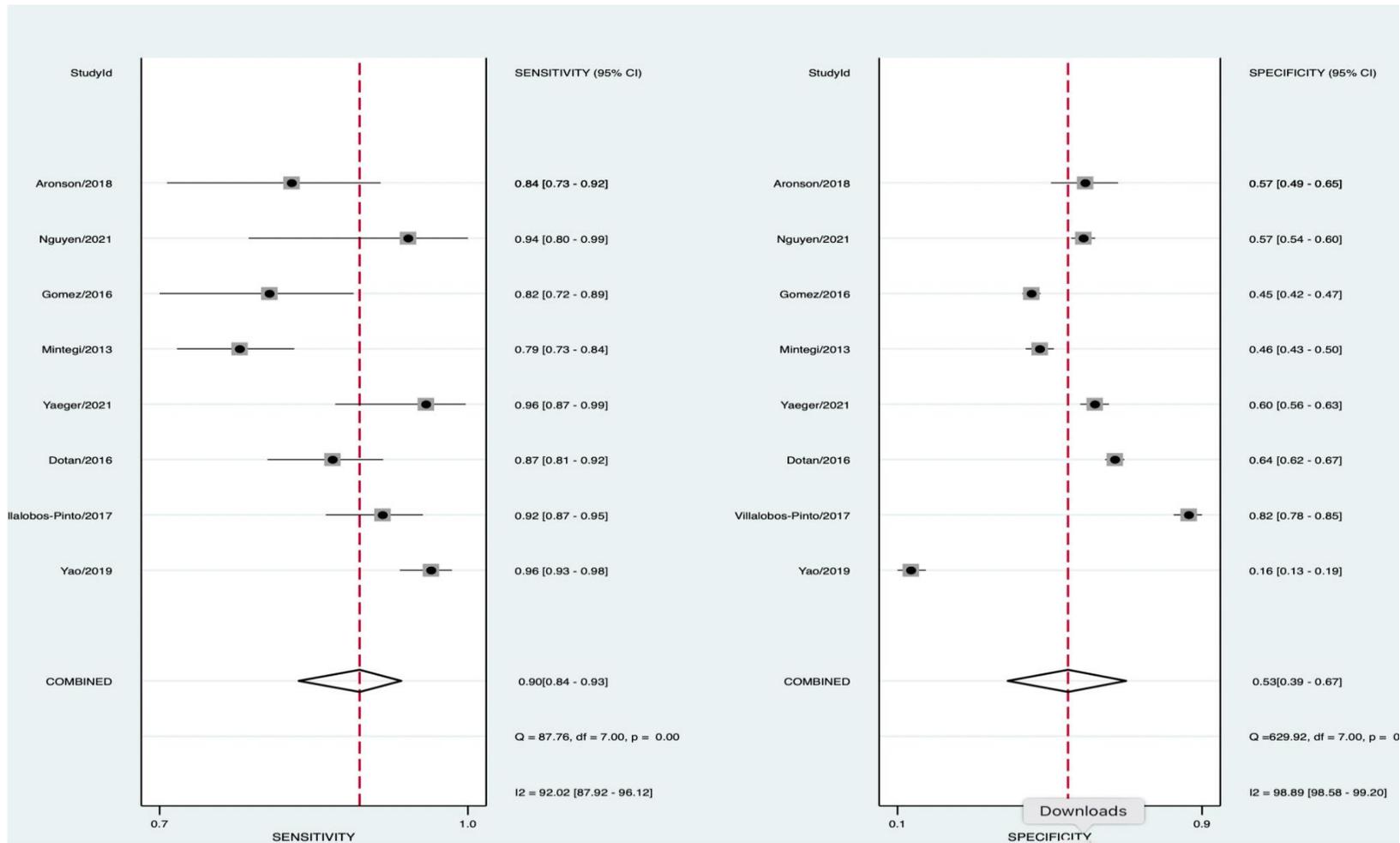
● High	? Unclear	+ Low
--------	-----------	-------

**Tabla 3. Resumen de hallazgos de validez diagnóstica de cada escalas para detectar IBS sola, IBI sola o IBS o IBI**

<b>IBS</b>							
	# estudios (referencias)	#pacientes	Tipo de medida	Sensib. comb. (IC95%), I <sup>2</sup> ; ó Rango; ó medida individual	Esp. comb. (IC95%), I <sup>2</sup> ; ó Rango; ó medida individual	LR+	LR-
Rochester	5 (6,25,30,32,34)	5655	Metanálisis	91% (84–95%); I <sup>2</sup> 95%	53% ( 31–74%)	1,14 - 5,09	0,08 - 0,45
PECARN	3 (18,19,24)	3195	Rango de medidas	90 - 98%	55 - 63%	2,02 - 2,66	0,04 - 0,18
Boston	3 (6,28,36)	2345	Rango de Medidas	78 - 79%	65 - 66%	2,24 - 2,28	0,32 - 0,33
NICE	1 (6)	604	Un estudio	93% (90 -96%)	14% (11,7 -16,8%)	1,09	0,48
Yale	1 (27)	444	Un estudio	39% (35-44%)	66% ( 64-67%).	1,15	0,92
LabScore	3 (31,34,35)	2206	Rango de Medidas	48 - 75%	65% - 98%	1,35 - 32,25	0,26 - 0,81
Filadelfia	2 (6,36)	11985	Rango de Medidas	86 - 95%	13 - 51%	1,09 - 1,77	0,27 - 0,41
Step by step	1 (34)	2185	un estudio	92%. (84,3 - 96%)	46,9% (44,8 - 49%)	1,73	0,17
<b>IBI</b>							
	# estudios (referencias)	#pacientes	Tipo de medida	Sensib. comb. (IC95%), I <sup>2</sup> ; ó Rango; ó medida individual	Esp.comb. (IC95%), I <sup>2</sup> ; ó Rango; ó medida individual	LR+	LR-
Rochester	3 ( 28,29,37)	4798	Rango de medidas	82 - 94%	45 - 57%	1,47 - 2,18	0,11 - 0,41
PECARN	2 (18,24)	2610	Rango de medidas	87 - 92%	47 - 58%	1,65 - 2,22	0,13 - 0,28
Boston	2 (28,36)	13406	Rango de medidas	63 - 86%	59 - 65%	1,54 - 2,49	0,21 - 0,63
LabScore	2 ( 18,31)	3283	Rango de medidas	60 - 70%	84 %	3,73 - 4,35	0,36 - 0,48
IBIScore	3 (20,22,26)	4920	Rango de Medidas	85 - 100%	28 - 43%	1,44 - 1,49	0 - 0,35
Filadelfia	3 (28,29,36)	13790	Rango de Medidas	71 - 93%	46 - 55%	1,32 - 1,87	0,15 - 0,62
Step by step	1(11)	1123	Un estudio	81 %	51 %	1,65	0,37
<b>IBS o IBI</b>							
	# estudios (referencias)	#pacientes	Tipo de medida	Sensib. comb. (IC95%), I <sup>2</sup> ; ó Rango; ó medida individual	Esp. comb. (IC95%), I <sup>2</sup> ; ó Rango; ó medida individual	LR+	LR-
Rochester	8 (6,25,28–30,32,34,37)	10702	Metanálisis	90% (84-93%); I <sup>2</sup> 92%	53% (39-67%); I <sup>2</sup> 98%	1,14 - 5,09	0,08 - 0,45
LabScore	4 (11,31,34,35)	4477	Metanálisis	55% (45–64%); I <sup>2</sup> 98%	90% (72–97%)	1,35 - 32,25	0,26 - 0,81
Filadelfia	4 (6,28,29,36)	14847	Metanálisis	89% ( 83-93%); I <sup>2</sup> 99%	40% (23-61%)	1,09 - 1,87	0,15 - 0,62

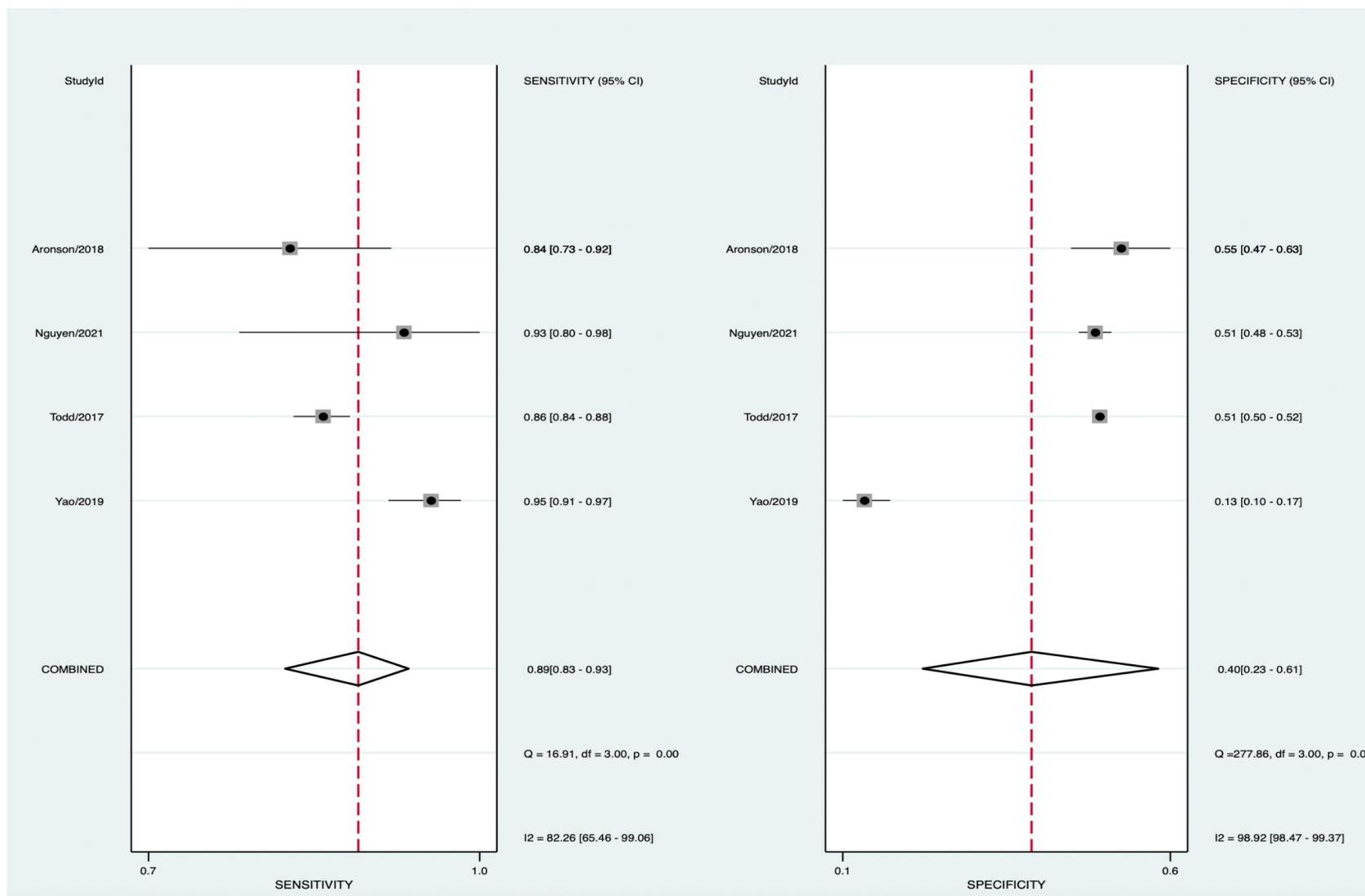
Sens. Comb: Sensibilidad combinada; Esp. Comb: Especificidad combinada; IC95%. Intervalo de confianza del 95%; I2: índice I2 de heterogeneidad estadística;

**Figura 3. Forest plot del metanálisis de escala de Rochester para detectar IBS o IBI**



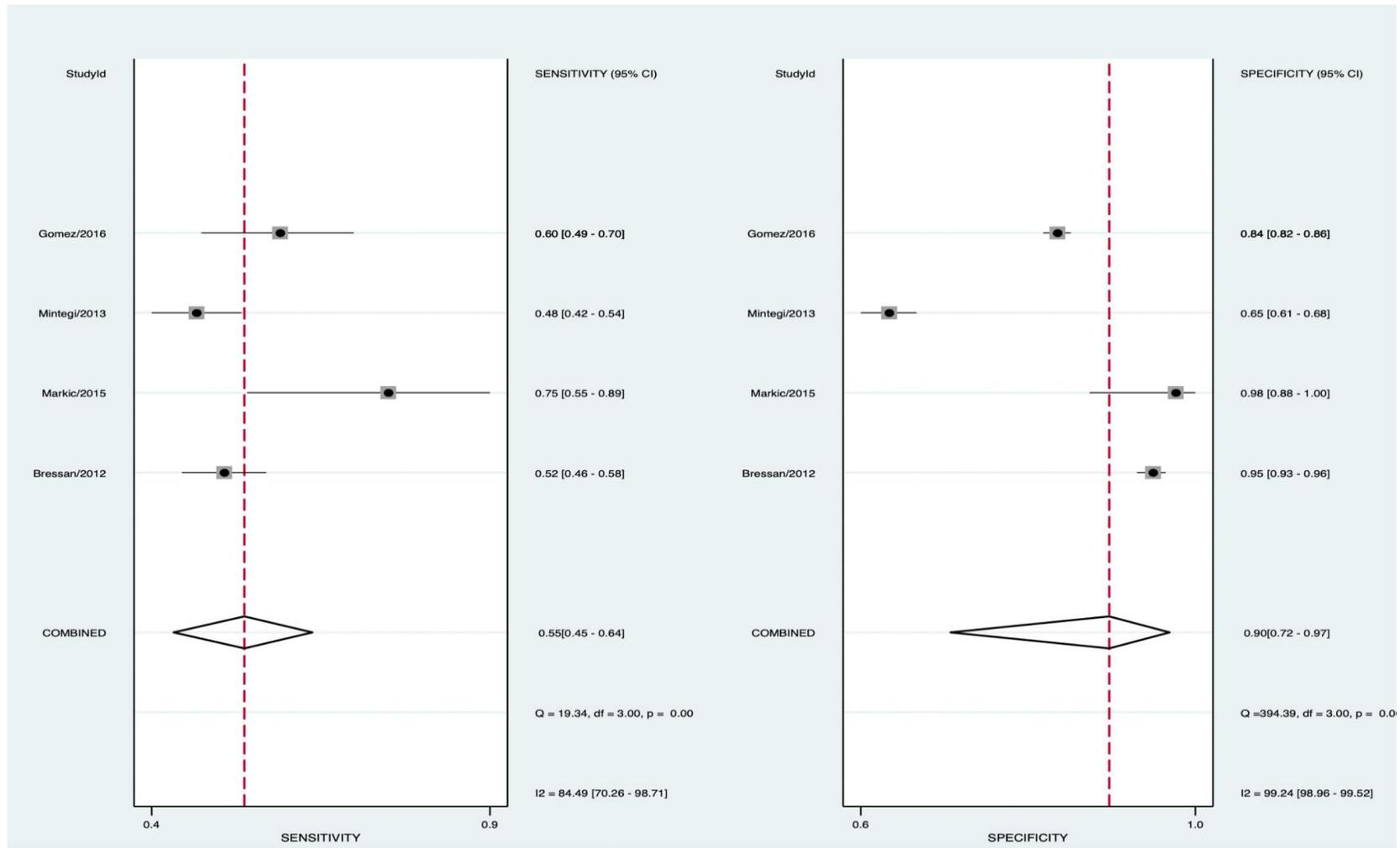
Metanálisis de la sensibilidad (izquierda) y especificidad (derecha) combinadas de Rochester para la detección de IBS o IBI.

**Figura 4. Forest plot del metanálisis de escala Filadelfia de para detectar IBS o IBI**



Metanálisis de la sensibilidad (izquierda) y especificidad (derecha) combinadas de Filadelfia para la detección de IBS o IBI.

Figura 5. Forest plot del metanálisis de escala de LabScore para detectar IBS o IBI



Metanálisis de la sensibilidad (izquierda) y especificidad (derecha) combinadas de LabScore para la detección de IBS o IBI.