

ARTÍCULO ORIGINAL

Estrategia más costo-efectiva para el diagnóstico de la infección bacteriana grave en lactantes con síndrome febril sin foco

Jefferson Antonio Buendía¹, Juana Patricia Sánchez-Villamil², Gabriela Urman³

¹ Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

² Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

³ Departamento de Salud Materno-Infantil, Universidad Maimonides, Buenos Aires, Argentina

Introducción. A pesar de los avances en la vacunación, la infección bacteriana grave en menores de dos años con fiebre sin foco sigue siendo un motivo de preocupación para médicos y padres. Por ello, resulta relevante contar con información sobre el costo-efectividad de su diagnóstico para la adopción de las decisiones pertinentes.

Objetivo. Evaluar el costo-efectividad de cuatro estrategias para la detección en Argentina de la infección bacteriana grave en lactantes con fiebre sin foco.

Materiales y métodos. En una cohorte hipotética de 10.000 pacientes se evaluó mediante la técnica del árbol de decisiones la costo-efectividad de cuatro estrategias para la detección de la infección bacteriana grave: criterios de Rochester más prueba de proteína C reactiva, criterios de Rochester más prueba de procalcitonina, criterios de Rochester y conducta expectante.

Resultados. La estrategia de aplicación de los criterios de Rochester más la prueba de proteína C reactiva resultó ser la más costo-efectiva, con una razón de costo-efectividad de USD\$ 784 por caso correctamente diagnosticado frente a USD\$ 839 para los criterios de Rochester más la prueba de procalcitonina, USD\$ 1.116 para la conducta expectante y USD\$ 1.193 para los criterios de Rochester. En el análisis de sensibilidad se determinó que, ante una probabilidad de infección bacteriana grave igual o menor de 14 %, la estrategia de elección era la conducta expectante.

Conclusiones. La utilización combinada de los criterios de Rochester más la prueba de la proteína C reactiva constituyó la estrategia más costo-efectiva para la detección de la infección bacteriana grave en lactantes de uno a tres meses con fiebre sin foco. Sin embargo, en casos de bajo riesgo de dicha infección, la conducta expectante constituyó la estrategia de elección.

Palabras clave: infecciones bacterianas/diagnóstico, fiebre, lactante, análisis costo-beneficio.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.2718>

Cost-effectiveness of diagnostic strategies of severe bacterial infection in infants with fever without a source

Introduction: Serious bacterial infections in infants under 2-years-of-age with fever without a source remains, despite advances in vaccination, a matter of concern for both physicians and parents. Having cost-effectiveness information is relevant to guide decision making in clinical practice in this scenario.

Objective: To determine the cost-effectiveness of four different strategies of screening in Argentina for serious bacterial infection in children presenting with fever without a source.

Materials and methods: We designed a decision tree to model a hypothetical cohort of 10,000 children with fever without a source. We compared the incremental cost-effectiveness of four strategies to detect serious bacterial infection: Rochester criteria + C reactive protein test, Rochester criteria + procalcitonin test, Rochester criteria, and expectant observation.

Results: Rochester criteria + C reactive protein test was the most cost-effective strategy with USD\$ 784 for each correctly diagnosed case versus USD\$ 839 of Rochester criteria + procalcitonin test, USD\$ 1,116 of expectant observation or USD\$ 1,193 of Rochester criteria. When the probability of serious bacterial infections was equal or less than 14%, the strategy of choice was expectant observation.

Conclusions: The Rochester criteria + C reactive protein test was the most cost-effective strategy to detect serious bacterial infection in one to three months old children with fever without a source. However, in low risk settings for such infection, the strategy of choice is expectant observation.

Key words: Bacterial infections/diagnosis, fever, infant, cost-benefit analysis.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.2718>

Contribución de los autores:

Jefferson Antonio Buendía y Gabriela Urman: diseño y ejecución.
Todos los autores participaron en el análisis y redacción del manuscrito.

A pesar de los avances en la cobertura de la vacunación contra neumococo y *Haemophilus influenzae* en la pasada década, la creciente frecuencia de infección bacteriana grave en lactantes menores de dos años con diagnóstico de síndrome febril sin foco sigue siendo un motivo de preocupación frecuente para médicos y padres (1). En un análisis retrospectivo de un periodo de diez años de 668 niños hospitalizados, se reportó su incremento significativo al comparar el periodo de 2002 a 2006 (14,4 %) con el periodo de 1997 a 2001 (6,5 %) (2), debido, entre otras causas, al aumento de infecciones por *Escherichia coli* resistente a la ampicilina.

Por otra parte, la fiebre es un síntoma que genera ansiedad en los padres, sobre todo cuando no reciben información completa y veraz del personal de salud (3). La ansiedad de los padres influye directa o indirectamente en el proceso de adopción de las decisiones médicas, lo cual lleva a que no siempre se tomen con base en la información objetiva de las pruebas diagnósticas; en el caso de la infección bacteriana grave, ello se refleja, por ejemplo, en el uso indiscriminado de antibióticos para combatirla (4).

En un trabajo previo para determinar los métodos diagnósticos más costo-efectivos de detección de la infección bacteriana grave en el síndrome febril sin foco, se evidenció la superioridad en términos de costo-efectividad de la prueba de la proteína C reactiva comparada con los criterios de Rochester y la prueba de procalcitonina (5). Sin embargo, en los años recientes diversas autoridades han recomendado no hacer pruebas de laboratorio de rutina en niños con síndrome febril sin foco que hayan sido vacunados contra *H. influenzae* (HiB) y neumococo y que, además, presenten una buena condición clínica (6,7), alternativa que cada vez se utiliza más en la práctica médica.

Asimismo, durante el tratamiento de pacientes con síndrome febril sin foco, usualmente no se toman decisiones basadas en el resultado de una sola prueba sino en el conjunto de la información clínica y de laboratorio, lo cual explica la popularidad del

uso de escalas clínico-analíticas como los criterios de Rochester (8,9). El costo de pruebas como la de la procalcitonina (muy publicitada en los últimos años) y la de la proteína C reactiva cuantitativa puede ser hasta cinco veces mayor que el de los exámenes rutinarios de orina y el hemograma (10).

Dada la frecuencia de consulta por fiebre en lactantes y la creciente incidencia de la infección bacteriana grave, no es de extrañar que las solicitudes de pruebas tengan un impacto cada vez mayor en los presupuestos de salud, que son especialmente precarios en los países en desarrollo. En este contexto, las evaluaciones de efectividad y costo-efectividad de las pruebas para la detección de la infección bacteriana grave en el síndrome febril sin foco deben basarse en la valoración conjunta con una escala clínico-analítica, y no únicamente en las pruebas por separado, tal como ocurre en la práctica clínica rutinaria.

En este sentido, el objetivo del presente trabajo fue evaluar la costo-efectividad de cuatro alternativas de detección de la infección bacteriana grave (criterios de Rochester Vs. criterios de Rochester más prueba de proteína C reactiva Vs. criterios de Rochester más prueba de procalcitonina Vs. conducta expectante) en lactantes de 1 a 3 meses de edad con síndrome febril sin foco en Argentina, y responder a la pregunta sobre cuál de esas cuatro alternativas resultaba la más costo-efectiva.

Materiales y métodos

Definición de caso

Se diseñó un modelo económico de costo-efectividad estructurado utilizando la técnica del árbol de decisiones, con el fin de seleccionar la mejor estrategia de diagnóstico de la infección bacteriana grave, definida como sepsis, meningitis bacteriana, neumonía o infección urinaria (9), en lactantes entre los uno y tres meses de edad con síndrome febril sin foco, el cual se definió, a su vez, como la presencia de fiebre en un paciente en el rango de edad mencionada en quien no se hubiera podido establecer la etiología con base en la historia clínica y el examen físico (7).

Estrategias diagnósticas evaluadas y datos clínicos

Se evaluaron las cuatro estrategias de diagnóstico de la infección bacteriana grave mencionadas (figura 1). Los criterios de Rochester se consideraron como la prueba de referencia, ya que constituyen la estrategia más utilizada en la práctica

Correspondencia:

Jefferson Antonio Buendía, Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Carrera 51D N° 62-83, Medellín, Colombia
Teléfono: (+574) 219 6022
jefferson.buendia@gmail.com

Recibido: 02/03/15; aceptado: 05/04/16

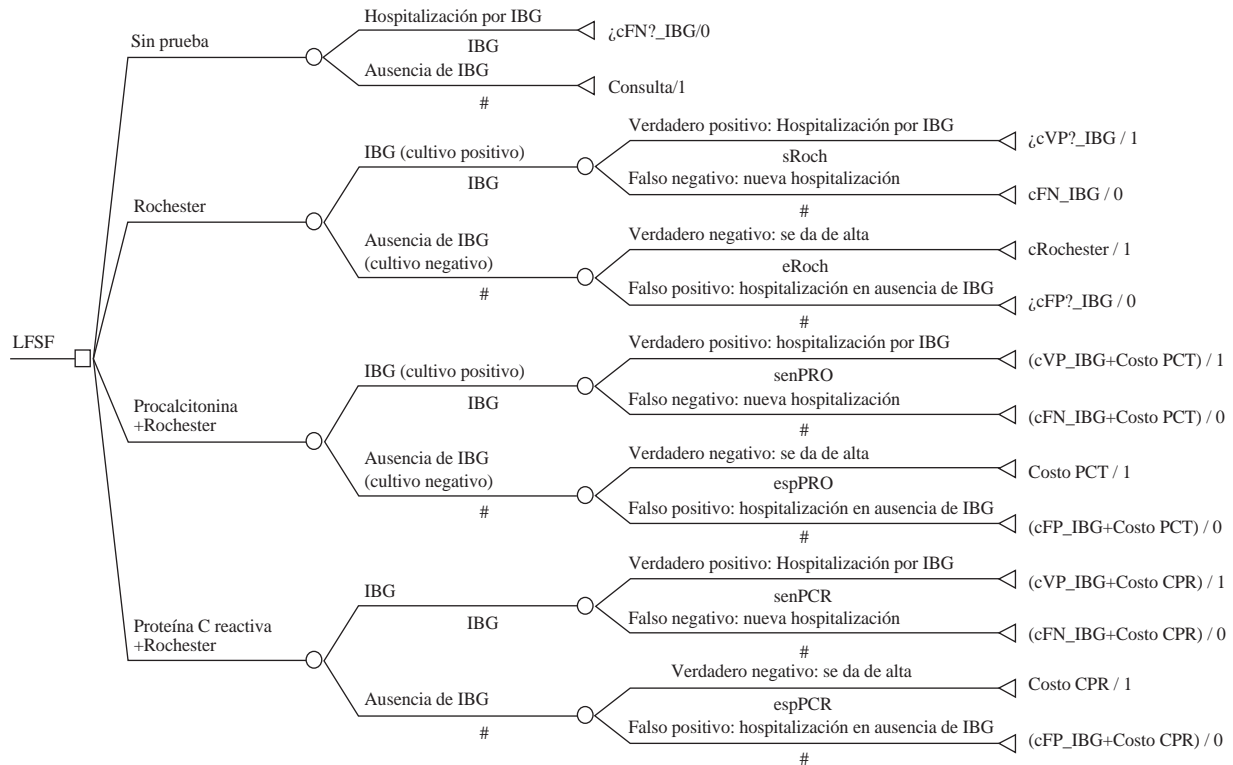


Figura 1. Árbol de decisiones planteado en el estudio
 LFSF: lactante con fiebre sin foco. IBG: infección bacteriana grave. cFN: costo de falso negativo. cVP: costo de verdadero positivo. cFP: costo de falso positivo. eRoch: especificidad de criterios de Rochester. sRoch: sensibilidad de criterios de Rochester. ePCT: especificidad combinada de criterios de Rochester y prueba de procalcitonina. senPCT: sensibilidad combinada de criterios de Rochester y prueba de procalcitonina. eCPR: especificidad combinada de criterios de Rochester y prueba de proteína C reactiva. senCPR: sensibilidad combinada de criterios de Rochester y prueba de proteína C reactiva

clínica actual a nivel local (DeCicco T. Fiebre y ¿dónde está el foco? Quinto Congreso Argentino de Pediatría General Ambulatoria. Buenos Aires, 17 a 20 de noviembre de 2010) (11,12). A continuación se describen las estrategias evaluadas en detalle.

- Criterios de Rochester (evaluación clínica, antecedentes, análisis de orina y hemograma) más prueba de proteína C reactiva: implica su aplicación a todos los pacientes (9,12,13).
- Criterios de Rochester más prueba de la procalcitonina: implica su aplicación a todos los pacientes (14).
- Conducta expectante: se hace solo la evaluación clínica y no se ordenan exámenes de laboratorio.
- Criterios de Rochester: constituyen la prueba de referencia.

Se incluyó la conducta expectante en la evaluación porque actualmente es la estrategia recomendada en los países desarrollados con altos niveles de cobertura de vacunación (6-9).

A continuación se detallan los puntos de corte utilizados para considerar como positivas las estrategias evaluadas. En el caso de la prueba de procalcitonina, se consideró como resultado positivo para la infección bacteriana grave un valor del péptido igual o superior a 0,81 mg/dl (14). En el caso de la prueba de la proteína C reactiva, se consideró como resultado positivo un valor superior a 17,7 mg/l (15). Según los criterios de Rochester, se consideró como positivo el caso del paciente que no cumplía con las condiciones de bajo riesgo, es decir, la ausencia de cualquiera de las siguientes condiciones: niño previamente sano sin complicaciones perinatales y sin tratamiento antibiótico anterior, examen físico normal, recuento de glóbulos blancos entre 5.000 y 10.000 por mm³, número de neutrófilos segmentados menor de 1.500 células por mm³ y presencia de menos de 10 glóbulos blancos por campo en orina centrifugada (12,16).

Los datos clínicos relativos a la frecuencia de la infección bacteriana grave se tomaron del estudio de Torregosa, *et al.*, en población argentina (1),

por ser el de la muestra de mayor tamaño hasta la fecha. En cuanto a las estrategias que consideraban pruebas diagnósticas adicionales, los datos de sensibilidad y especificidad de cada una de ellas se extrajeron de revisiones sistemáticas con metaanálisis, ya que constituían la mejor evidencia disponible en el momento de la investigación. Para el análisis de sensibilidad, se tomaron directamente los valores publicados, así como sus intervalos de confianza (14,17-20) (cuadro 1).

Costos considerados

El estudio asumió la perspectiva de la institución de salud financiadora o de tercer pagador. Se incorporaron al modelo los costos médicos directos utilizando la técnica de 'microcosteo' para cada uno de los siguientes aspectos: días de hospitalización (ocho días en promedio), medicamentos (antibióticos parenterales, ceftriaxona intravenosa, analgésicos, y líquidos intravenosos durante todos los días de hospitalización), pruebas diagnósticas (hemograma, dos hemocultivos, análisis de orina con urocultivo, examen citológico, análisis fisicoquímico con cultivo de líquido cefalorraquídeo), imágenes diagnósticas (radiografía de tórax, ecografía renal), procedimientos médicos (evaluación médica diaria) y de enfermería (cuidados diarios de enfermería).

La estimación del número de días de hospitalización, las pruebas diagnósticas, los medicamentos y las imágenes diagnosticas se basó en un consenso de expertos (jefe del servicio de Pediatría, dos pediatras de planta, infectóloga pediatra, jefe de compras e insumos, y auditor médico) y en la información contenida en las guías de práctica clínica locales (12).

El costo de la aplicación de los criterios de Rochester incluyó el costo de un hemograma y el de un análisis de orina completo con urocultivo. Se incluyeron los costos directos de las pruebas de procalcitonina y proteína C reactiva. El costo de

la hospitalización de cada paciente con resultado verdadero positivo incluyó los costos de los medicamentos, las pruebas diagnósticas y los demás costos descritos, durante ocho días.

El costo de la hospitalización de los pacientes de casos falsos positivos incluyó estos mismos costos, pero durante tres días de hospitalización, es decir, el periodo necesario para obtener los resultados de la lectura de los hemocultivos y urocultivos que, en caso de ser negativos, permiten dar de alta a los pacientes con buena evolución clínica.

El costo de la hospitalización de los pacientes de casos falsos negativos incluyó los mismos costos contemplados para los falsos positivos durante una primera hospitalización de tres días, y los de una segunda hospitalización para tratar la infección bacteriana grave (costo de un caso de falso positivo más el de un verdadero positivo). No se consideraron los costos indirectos (costos por ausentismo laboral, por ejemplo), ni los costos no médicos directos (transporte y otros).

La fuente de información de los costos fue el listado tarifario del 2010 del Hospital Español de Buenos Aires, el cual es un centro de atención privado de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Todos los costos, expresados en dólares estadounidenses, se presentan en el cuadro 2. Dado que el horizonte temporal analizado correspondió a la duración de un episodio de infección bacteriana aguda sin recurrencia, no se aplicaron tasas de descuentos a los costos.

Costo-efectividad y análisis estadístico

Mediante la técnica del árbol de decisiones se estimaron la proporción de casos correctamente diagnosticados (verdaderos positivos y verdaderos negativos), los costos finales, los costos por caso correctamente diagnosticado, y las razones de costo-efectividad para cada una de las estrategias evaluadas (figura 1).

Cuadro 1. Probabilidades empleadas en los nodos del modelo

Probabilidad	Valor	Valor inferior	Valor superior	Fuente
Probabilidad de infección bacteriana grave	0,338	0,050	0,400	(1)
Probabilidad de infección bacteriana grave por neumococo	0,029	0,004	0,100	(1,17)
Efectividad de la vacunación	0,930	0,796	0,985	(18)
Sensibilidad de los criterios de Rochester	0,956	0,931	0,974	(19)
Especificidad de los criterios de Rochester	0,490	0,360	0,690	(19)
Sensibilidad de la prueba de proteína C reactiva	0,751	0,627	0,845	(14)
Especificidad de la prueba de proteína C reactiva	0,761	0,710	0,806	(14)
Sensibilidad de la prueba de procalcitonina	0,771	0,707	0,967	(20)
Especificidad de la prueba de procalcitonina	0,804	0,303	0,830	(20)

Cuadro 2. Costos de los diferentes estados y pruebas evaluadas en el modelo

Costo en USD	Valor	Valor inferior	Valor superior
Costo de hospitalización de casos de falsos negativos de infección bacteriana grave	2.271	1.578	3.508
Costo de hospitalización de casos de verdaderos positivos de infección bacteriana grave	1.624	1.403	2.631
Costo de hospitalización de casos de falsos positivos de infección bacteriana grave	646	175	701
Costo de la prueba de procalcitonina	68	17	70
Costo de criterios de Rochester	9	3,5	17
Costo de la prueba de proteína C reactiva	7	1,7	10
Costo de la consulta médica	4	2.3	15

En cada comparación de dos estrategias, se estimaron las razones de costo-efectividad (costo por cada caso adicional correctamente diagnosticado). La validez de las estimaciones se evaluó, primero, mediante un análisis de sensibilidad de una vía, un gráfico de tornado y el análisis de los valores límites permisibles para determinar las variables con mayor influencia en el análisis de sensibilidad. Además, se hizo un análisis probabilístico de sensibilidad usando la técnica de Monte Carlo con una simulación de una cohorte hipotética de 10.000 pacientes en la cual cada parámetro variaba aleatoriamente de acuerdo con determinadas distribuciones (distribución beta en el caso de probabilidades o proporciones, y distribución gamma en el caso de los costos, según las recomendaciones de Briggs) (21-23), con el fin de generar intervalos de confianza de 95 % (IC_{95%}) para las distintas estimaciones de casos, costos y razones de costo-efectividad. En todos los análisis se utilizó el paquete estadístico Treeage 3.5®.

Resultados

Número de casos correctamente diagnosticados y costos promedio por paciente en cada estrategia

Con base en la simulación de Monte Carlo, se determinó que la estrategia con el mayor número de casos correctamente diagnosticados (verdaderos positivos y verdaderos negativos) fue la combinación de los criterios de Rochester y la prueba de procalcitonina (8.433/10.000 casos correctamente diagnosticados; IC_{95%} 8.440 - 8.267), seguida de los criterios de Rochester más la prueba de proteína C reactiva (8.300/10.000 casos correctamente diagnosticados; IC_{95%} 8.307 - 8.137), la conducta expectante (6.680/10.000 casos correctamente diagnosticados; IC_{95%} 6.689 - 6.548), y, por último, los criterios de Rochester (6.500/10.000 casos correctamente diagnosticados; IC_{95%} 6.509 - 6.372).

En cuanto a los costos como producto de una mayor proporción de casos correctamente diagnosticados, el menor costo promedio por paciente se obtuvo con la estrategia de los criterios de Rochester más la prueba de proteína C reactiva: USD\$ 651 (IC_{95%}: USD\$ 670 - 638), seguida de estos combinados con la prueba de procalcitonina: USD\$ 707 (IC_{95%}: USD\$ 726 - 693), la conducta expectante: USD\$ 749 (IC_{95%}: USD\$ 773 - 725) y, por último, los criterios de Rochester: USD\$ 768 (IC_{95%}: USD\$ 783 - 753).

Análisis de costo-efectividad

Al analizar el costo-efectividad, se observó que la estrategia de los criterios de Rochester más la prueba de proteína C reactiva fue la más costo-efectiva, con una razón de costo-efectividad de USD\$ 784 (IC_{95%}: USD\$ 806 - 783) por caso correctamente diagnosticado, frente a USD\$ 839 (IC_{95%}: USD\$ 859 - 837) de los criterios de Rochester más la prueba de procalcitonina, USD\$ 1.116 (IC_{95%}: US\$ 1.155 - 1107) de la conducta expectante, o USD\$ 1.193 (IC_{95%}: US\$ 1.202 - 1.182) de los criterios de Rochester (cuadro 3). Aunque con la estrategia de los criterios de Rochester combinados con la prueba de procalcitonina se obtuvo la mayor proporción de pacientes correctamente diagnosticados, el costo adicional con respecto a la estrategia de estos combinados con la prueba de proteína C reactiva por cada paciente correctamente diagnosticado fue de USD\$ 5.378 (razón de costo-efectividad).

Análisis de sensibilidad

Después del análisis de sensibilidad de una vía y de generar el gráfico de tornado, las variables que presentaron mayor influencia en los resultados fueron la probabilidad de presentar infección bacteriana grave, los costos de hospitalización por esta causa, los costos de los falsos negativos, los de los falsos positivos, la especificidad de los criterios de Rochester y el costo de la prueba de proteína C reactiva (figura 2).

El análisis de los valores límites permisibles para estas variables reveló que, en el caso de valores menores de 0,14 o 14 %, la estrategia con el valor esperado o beneficio era la conducta expectante, mientras que, con valores mayores, la estrategia de elección era la combinación de los criterios de Rochester y la prueba de proteína C reactiva (figura 3). Asimismo, la estrategia de conducta expectante constituyó la mejor elección en los casos en los que el costo de la hospitalización (verdaderos positivos) por infección bacteriana grave superaba los USD\$ 2.778, o cuando se trataba de un falso positivo que superaba los USD\$ 409. Por último, cuando la especificidad de los criterios de Rochester era superior a 0,77, estos constituían la mejor opción de diagnóstico de la infección bacteriana grave en el síndrome febril sin foco.

Discusión

Dado el reto que constituye el tratamiento de lactantes con síndrome febril sin foco, se han propuesto distintos enfoques para refinar el

diagnóstico. A pesar de los buenos resultados de algunos de estos (pruebas de proteína C reactiva y de procalcitonina, recuento de glóbulos blancos, etc.), dichas pruebas no cuentan con una buena aceptación en la práctica clínica debido, entre otras razones, a que no reflejan la experiencia médica cotidiana, la cual concibe los datos de los exámenes de laboratorio como un complemento de la información clínica. Se han diseñado diversas escalas que incluyen información clínica y de laboratorio (por ejemplo, los criterios de Rochester) y que son de uso cotidiano en países como Argentina (1). Dichas escalas representan la forma más objetiva de incorporar las variables clínicas en la adopción de decisiones en los casos de síndrome febril sin foco y sirven de referencia al evaluar la utilidad de nuevas pruebas diagnósticas.

En el presente trabajo se encontró que la combinación de los criterios de Rochester y la prueba de proteína C reactiva fue la estrategia más costo-efectiva para la detección de la infección

Cuadro 3. Razón de costo-efectividad de las pruebas evaluadas

Estrategia	Costo (USD\$)	Costo incremental (USD\$)	Proporción de pacientes correctamente diagnosticados	Efectividad	Razón de costo-efectividad (USD\$)	Costo adicional por diagnóstico correcto (USD\$)
Prueba de proteína C reactiva + criterios de Rochester	651		0,83		784	
Prueba de procalcitonina + criterios de Rochester	705	54	0,84	0,01	839	5.378
Conducta expectante	749	44	0,67	-0,017	1.116	Dominada (21)
Criterios de Rochester	768	63	0,64	-0,197	1.193	Dominada

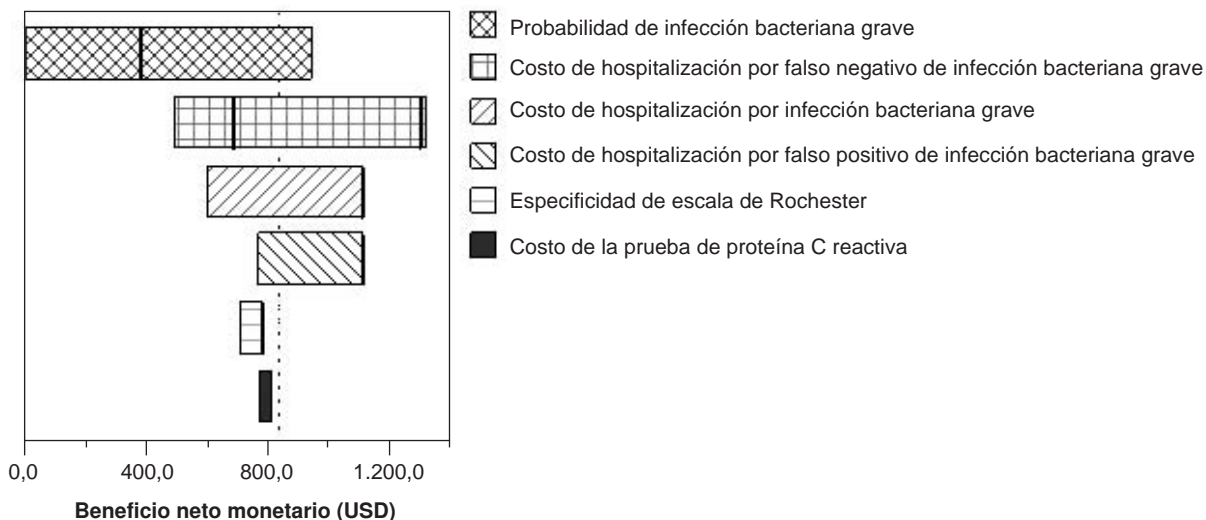


Figura 2. Diagrama de tornado de la razón de costo-efectividad de la prueba de proteína C reactiva

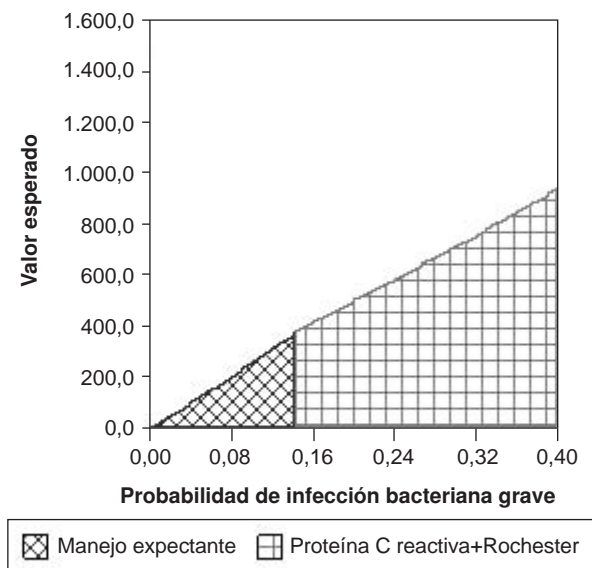


Figura 3. Estrategias según la probabilidad de infección bacteriana grave

bacteriana grave, comparada con las demás estrategias estudiadas, pues con ella se obtuvo el mejor balance entre la proporción de casos correctamente diagnosticados y el costo. Si bien las diferencias en la proporción de los casos correctamente diagnosticados entre la estrategia de combinación de dichos criterios con la prueba de la proteína C reactiva, por un lado, y la prueba de procalcitonina, por otro, fueron muy pequeñas, el mayor costo adicional por paciente de la prueba de procalcitonina (USD\$ 5.378 por cada paciente adicional correctamente diagnosticado), llevó a descartarla. Aunque se sabe que la proteína C reactiva tiene un incremento más tardío (de 4 a 6 horas) que la procalcitonina, ello no implicó diferencias significativas en la cantidad de casos correctamente diagnosticados (5,20,24,25), ya que son pocos los pacientes que acuden con menos de 3 a 4 horas de evolución y, por lo tanto, esto no afecta la utilidad de la estrategia de la combinación de los criterios de Rochester con la prueba de la proteína C reactiva en términos prácticos (26).

Vale la pena resaltar la importancia que puede llegar a tener la prevalencia de la infección bacteriana grave en la adopción de decisiones con respecto al síndrome febril sin foco. En este trabajo se encontró que, con una prevalencia igual o menor de 14 %, la estrategia de conducta expectante constituía la opción más costo-efectiva y sería la de elección para detectar este tipo de infección en el síndrome febril sin foco. Dicho resultado

concuera plenamente con el curso de acción que se recomienda para el tratamiento de este síndrome en poblaciones de países desarrollados, en donde constituye una alternativa válida que se aplica diariamente dada la reducción a menos de 1 % de la frecuencia de la infección bacteriana grave a partir de la introducción de la vacunación contra *H. influenzae* de tipo b y contra *S. pneumoniae* (6-9).

Este resultado debe motivar a las autoridades locales a mejorar las tasas de cobertura de la vacunación contra estos microorganismos, especialmente en las poblaciones menos favorecidas, en las cuales los recursos que se consumen en pruebas diagnósticas invasivas y en la administración de antibióticos (en muchos casos innecesaria) pueden redistribuirse en otras áreas de la salud de forma más eficiente.

Igualmente, en el análisis de sensibilidad se evidenció que la estrategia de conducta expectante constituía la mejor elección cuando el costo de la hospitalización (casos de verdaderos positivos) por infección bacteriana grave superaba los USD\$ 2.778 o los USD\$ 409 en los casos de falsos positivos. Esto se explica porque la estrategia de conducta expectante genera costos solo en los casos de falsos negativos (cuando el paciente vuelve a ser hospitalizado y, en consecuencia, los costos se incrementan por el retardo en el diagnóstico) o en los de verdaderos negativos (cuando el paciente no presenta la infección y, por ende, no se utilizan recursos más allá de la primera evaluación médica).

Solo si los costos de hospitalización de los pacientes de casos de verdaderos o falsos positivos son relativamente mayores que los de los falsos o los verdaderos negativos, la estrategia de conducta expectante sería la de elección, a expensas de un menor costo por caso correctamente diagnosticado, comparada con otras estrategias de mayor costo debido a verdaderos o falsos positivos. Por último, cuando la especificidad de los criterios de Rochester era superior a 0,77, estos constituyeron la mejor opción de diagnóstico, lo cual se explicaría por el aumento en la cantidad de casos correctamente diagnosticados a un costo relativamente bajo, comparado con las demás estrategias evaluadas.

El presente trabajo tuvo varias limitaciones. Se consideraron solo los costos directos y no se incluyeron los indirectos ni los asociados con el impacto social, entre ellos, las pérdidas económicas por

una menor productividad laboral de los padres. Tampoco se consideró el efecto por muerte o secuelas, ni variables como los años de vida ganados ajustados por calidad.

Por otra parte, la información sobre los valores de sensibilidad y especificidad de las pruebas provino de estudios hechos fuera de Argentina. La información, no obstante, se extrajo de metaanálisis y, además, en el análisis de sensibilidad se evaluó si los resultados cambiaban al utilizar valores superiores e inferiores al intervalo de confianza reportado.

Debe mencionarse, asimismo, que la información de costos provino del listado tarifario de un hospital privado de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, lo cual implicaría variaciones con respecto a los hospitales públicos u otros privados.

En conclusión, la utilización combinada de los criterios de Rochester y la prueba de proteína C reactiva fue la estrategia más costo-efectiva para la detección de la infección bacteriana grave en lactantes de uno a tres meses de edad con síndrome febril sin foco, aunque en los casos de bajo riesgo, la conducta expectante constituyó la estrategia de elección.

Agradecimientos

A la Universidad de Antioquia y al Sistema General de Regalías (BPIN: 2013000100183)-Ruta N. A Eduardo Urman y Arnoldo Grossman, del Hospital Español de Buenos Aires, por el acceso a la información de costos y sus comentarios.

Conflicto de intereses

No existió ninguno.

Financiación

El estudio se financió con fondos propios de los investigadores

Referencias

- Torregrosa C, García C, Sciarotta J, Vay C, Caíno S, Ellis A.** Associated risk factors for serious bacterial illness in children less than 24 months, admitted with fever without source. *Rev Chilena Infectol.* 2010;27:308-14.
- Watt K, Waddle E, Jhaveri R.** Changing epidemiology of serious bacterial infections in febrile infants without localizing signs. *PLoS One.* 2010;5:e12448. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0012448>
- Monsma J, Richerson J, Sloand E.** Empowering parents for evidence-based fever management: An integrative review. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2015;27:222-9. <http://dx.doi.org/10.1002/2327-6924.12152>
- Lacroix L, Manzano S, Vandertuin L, Hugon F, Galetto-Lacour A, Gervais A.** Impact of the lab-score on antibiotic prescription rate in children with fever without source: A randomized controlled trial. *PLoS One.* 2014;9:e115061. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0115061>
- Buendía JA, Colantonio L.** Costo-efectividad de la proteína C reactiva, procalcitonina y escala de Rochester: tres estrategias diagnósticas para la identificación de infección bacteriana severa en lactantes febriles sin foco. *Value Health Reg Issues.* 2013;2:375-80.
- National Institute for Health and Care Excellence.** Feverish illness in children: Assessment and initial management in children younger than 5 years. London: NICE; 2013.
- Baraff LJ.** Management of infants and young children with fever without source. *Pediatr Ann.* 2008;37:673-9.
- Craig JC, Williams GJ, Jones M, Codarini M, Macaskill P, Hayen A, et al.** The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: Prospective cohort study of 15,781 febrile illnesses. *BMJ.* 2010;340:c1594. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c1594>
- Baraff LJ.** Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med.* 2000;36:602-14. <http://dx.doi.org/10.1067/mem.2000.110820>
- Davis T.** NICE guideline: Feverish illness in children--assessment and initial management in children younger than 5 years. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2013;98:232-5. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2013-304792>
- Barboza BG, Contte PF, Rodríguez MA, Fernández NF.** Fiebre sin foco en niños de 0-36 meses. *Revista de la VI Cátedra de Medicina.* 2007;173:14-21.
- Montero D, Miron L, Cheistwer A.** Medicina interna para pediatras. Guía práctica. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires: Pzier; 2010. p. 299.
- Oyamada H, Nakagomi O, Uesugi S.** Quantitative assays for C-reactive protein: A review. *Rinsho byori. The Japanese journal of clinical pathology.* 1992;40:9-15.
- Marín P, Ruiz I, Vidal S, López-Prats JL, Modesto V.** Accuracy of the procalcitonin test in the diagnosis of occult bacteremia in paediatrics: A systematic review and meta-analysis. *An Pediatr (Barc).* 2010;72:403-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.03.004>
- Manzano S, Bailey B, Gervais A, Cousineau J, Delvin E, Girodias JB.** Markers for bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child.* 2011;96:440-6. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2010.203760>
- Anbar RD, Richardson-de Corral V, O'Malley PJ.** Difficulties in universal application of criteria identifying infants at low risk for serious bacterial infection. *J Pediatr.* 1986;109:483-5.
- Galetto-Lacour A, Gervais A.** Identifying severe bacterial infection in children with fever without source. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8:1231-7. <http://dx.doi.org/10.1586/eri.10.118>
- Lee GM, Fleisher GR, Harper MB.** Management of febrile children in the age of the conjugate pneumococcal vaccine: A cost-effectiveness analysis. *Pediatrics.* 2001;108:835-44. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.108.4.835>

19. **Huppler AR, Eickhoff JC, Wald ER.** Performance of low-risk criteria in the evaluation of young infants with fever: Review of the literature. *Pediatrics*. 2010;125:228-33. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-1070>
20. **Thompson M, van den Bruel A, Verbakel J, Lakhanpaul M, Haj-Hassan T, Stevens R, et al.** Systematic review and validation of prediction rules for identifying children with serious infections in emergency departments and urgent-access primary care. *Health Technol Assess*. 2012;16:1-100. <http://dx.doi.org/10.3310/hta16150>
21. **Cartwright WS.** Methods for the economic evaluation of health care programmes, second edition. Book review. *J Ment Health Policy Econ*. 1999;2:43.
22. **Siegel C, Laska E, Meisner M.** Statistical methods for cost-effectiveness analyses. *Control Clin Trials*. 1996;17:387-406. [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-2456\(95\)00259-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-2456(95)00259-6)
23. **Briggs A, Gray A.** The distribution of health care costs and their statistical analysis for economic evaluation. *J Health Serv Res Policy*. 1998;3:233-45.
24. **Elshout G, Monteny M, van der Wouden JC, Koes BW, Berger MY.** Duration of fever and serious bacterial infections in children: A systematic review. *BMC Fam Pract*. 2011;12:33. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2296-12-33>
25. **Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L.** Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:672-7. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31806215e3>
26. **Gálvez GF, Silvana A, Heavey G.** Estudio descriptivo de la población atendida en consultorios externos de pediatría. *Arch Argent Pediatr*. 2001;99:309-16.