

Eficacia, seguridad y efectividad de la determinación de la proteína C reactiva a la cabecera del paciente para las infecciones agudas del tracto respiratorio en atención primaria

Adaptación informe “C-Reactive Protein point-of-care testing (CRP- poct) to guide antibiotic prescribing in primary care settings for Acute Respiratory Tract Infections”. Executive summary.

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Eficacia, seguridad y efectividad de la determinación de la proteína C reactiva a la cabecera del paciente para las infecciones agudas del tracto respiratorio en atención primaria

Adaptación informe “C-Reactive Protein point-of-care testing (CRP- poct) to guide antibiotic prescribing in primary care settings for Acute Respiratory Tract Infections”. Executive summary.

Blasco Amaro, Juan Antonio

Eficacia, seguridad y efectividad de la determinación de la proteína C reactiva a la cabecera del paciente para las infecciones agudas del tracto respiratorio en atención primaria / Juan Antonio Blasco Amaro, Sergio Márquez Peláez, José Luis Castro Campos.— Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad, 2020.

171 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

Depósito legal: SE 838-2020

1. Infecciones del sistema respiratorio 2. Proteína C Reactiva 3. Atención Primaria de Salud 4. Sistemas de atención de punto I. Márquez Peláez, Sergio II. Castro Campos, José Luis III. Andalucía. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía IV. España. Ministerio de Sanidad.

Autores: Juan Antonio Blasco-Amaro, Sergio Márquez-Peláez y José Luis Castro-Campos.

Este documento ha sido realizado por la AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 15 de noviembre de 2018 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 7 de diciembre de 2018)

Edita: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Salud y Familias

Junta de Andalucía

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.
41020 Sevilla. España.

www.aetsa.org

Ministerio de Sanidad.

Paseo del Prado, 18-20. 28014 Madrid.



Depósito legal: SE 838-2020

NIPO: en trámite

Cita sugerida: Blasco-Amaro JA, Márquez-Peláez S, Castro-Campos JL. Eficacia, seguridad y efectividad de la determinación de la proteína C reactiva a la cabecera del paciente para las infecciones agudas del tracto respiratorio en atención primaria. Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad: 2020.

Eficacia, seguridad y efectividad de la determinación de la proteína C reactiva a la cabecera del paciente para las infecciones agudas del tracto respiratorio en atención primaria

Adaptación informe “C-Reactive Protein point-of-care testing (CRP- poct) to guide antibiotic prescribing in primary care settings for Acute Respiratory Tract Infections”. Executive summary.

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Revisión del informe

Blanca Novellas Arribas: Médico de Familia. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.

José María Molero García: Médico de Familia. Centro de Salud de San Andrés de Madrid.

Julio Mayol Martínez: Especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo. Director Médico. Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones de la Dra. Aurora Llanos Méndez de AETSA.

Los autores agradecen a Rebeca Isabel Gómez, documentalista de AETSA, su contribución en la búsqueda de documentación esencial para la elaboración del informe.

Agradecemos a Agnieszka Dobrzynska, técnico de AETSA, su contribución en la traducción al inglés del resumen del informe.

AETSA y los autores agradecen a los revisores de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones. Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Listado de abreviaturas	11
Resumen estructurado	13
Summary	15
Antecedentes	17
Metodología	19
Descripción de la metodología de adaptación y adopción	19
Implicaciones éticas.....	21
Resultados	23
Descripción del problema de salud.....	23
Descripción y uso de la tecnología	46
Eficacia, Efectividad y Seguridad	59
Aspectos económicos.....	61
Conclusiones	73
Referencias	75
Anexos	87
Anexo 1. Etapas del proceso de decisión de adoptar/adaptar	87
Anexo 2. Descripción de las tecnologías	89
Anexo 3. Estado de regulación de las tecnologías	102
Anexo 4. Estado de situación y reembolso de la tecnología en el entorno europeo.....	108
Anexo 5. Eficacia clínica	109
Anexo 6. Seguridad.....	131
Anexo 7. Validez diagnóstica.....	135
Anexo 8. Estrategias de búsqueda para aspectos económicos	166
Anexo 9. Aspectos económicos	170

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Tasas de resistencia actuales de los patógenos más frecuentes del tracto respiratorio en España	33
Tabla 2. Visión general de los dispositivos POCT de la PCR cuantitativos y semi-cuantitativos disponibles en el mercado.....	47
Tabla 3. Descripción de las características de los estudios sobre evaluaciones económicas.....	64
Tabla 4 Resumen de los resultados de los estudios incluidos para valorar aspectos económicos de la POCT de la PRC	70
Figura 1. Anatomía del tracto respiratorio	24
Figura 2. Resistencia antimicrobiana (combinada con no susceptibilidad a la penicilina y macrólidos) contra <i>Streptococcus pneumoniae</i> en países de la UE/EEE, 2017	27
Figura 3. Consumo de antibióticos para uso sistémico en la comunidad, países UE/EEE, 2016 (se expresa en DDD por cada 1.000 habitantes y día)	28
Figura 4. Diagrama de flujo del proceso de selección de evaluaciones económicas.....	63

Listado de abreviaturas

ARAI: Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II.

AUC: Área bajo la curva.

AVAC: Año de Vida Ajustado por Calidad.

BNM: Beneficio Neto Monetario.

CPDR: *Clinical Practice Research Datalink*.

DALY: *Disability Adjusted Life Years*.

DDD: Dosis Diarias Definidas.

EA: Evento Adverso.

EARS-Net: Red Europea de Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos.

ECDC: Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades.

EEE: Espacio Económico Europeo.

EGA: Streptococco del Grupo A.

EINS: Red de Vigilancia de la Gripe Europea.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

ERS: Sociedad Respiratoria Europea.

ESAC-Net: Red Europea de Vigilancia del Consumo de Antimicrobianos.

ETS: Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

HR: *Hazard Ratio*.

IC: Intervalo de Confianza.

IDSA: Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas.

IECAS: Inhibidores Convertidores de la Enzima Angiotensina.

IRAs: Infección Respiratoria Aguda.

ISD: Índice Sociodemográfico.

IVDR: Productos Sanitarios de Diagnósticos *In Vitro*.

IVRI: Infecciones Respiratorias de las Vías Inferiores.

IVRS: Infecciones Respiratorias de las Vías Superiores.

LR: Cociente de probabilidad o razón de verosimilitud.

MxA: Proteína A de Resistencia a Mixovirus.

NAC: Neumonías Adquiridas en la Comunidad.

NNH: Número de Pacientes Necesario a Tratar para Producir Daño.

NNT: Número de Pacientes Necesario a Tratar para Evitar un Efecto.

OR: *Odds Ratio*.

ORD: *Odds Ratio* Diagnóstica.

PCR: Proteína C-Reactiva.

PDR: Pruebas de Diagnóstico Rápido.

POCT: Pruebas de Laboratorio en el Punto de Atención del Paciente.

RR: Riesgo Relativo.

Resumen estructurado

Título: Eficacia, seguridad y efectividad de la determinación de la proteína C reactiva a la cabecera del paciente para las infecciones agudas del tracto respiratorio en atención primaria.

ANTECEDENTES

El presente informe es una adaptación al entorno nacional y adopción a través de la traducción literal y resumida de la información más relevante incluida en el documento original de EUnetHTA “*C-reactive protein point-of-care testing (CRP POCT) to guide antibiotic prescribing in primary care settings for acute respiratory tract infections (RTIs)*”. Además se ha incluido una revisión *de novo* de aspectos económicos.

OBJETIVO

El informe tiene como objeto determinar la eficacia, seguridad, efectividad y eficiencia de las pruebas rápidas portátiles de detección de proteína C reactiva en sangre capilar (POCT de la PCR), para diagnóstico de infección bacteriana en atención primaria de las infecciones del tracto respiratorio. Esta necesidad fue priorizada desde la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación CPAF dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

MÉTODO

Para responder a las cuestiones sobre (1) la descripción de la tecnología diagnóstica, (2) la efectividad de la determinación de POCT de la PCR para guiar la prescripción de antibióticos en pacientes con enfermedad aguda del tracto respiratorio en atención primaria y (3) la validez diagnóstica de la prueba POCT de la PCR en pacientes con infección aguda del tracto respiratorio en atención primaria, se ha utilizado el método de adopción del documento referido siguiendo el manual “Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias”, del año 2016.

RESULTADOS

Se adoptaron los distintos apartados del informe original de EUnetHTA y se adaptaron los relacionados con la carga de la enfermedad y la problemática relacionada con la prescripción y uso de los antibióticos a nuestro contexto. Finalmente, el apartado que aborda los aspectos económicos es fruto de una revisión *de novo* de estudios económicos sobre la prueba.

CONCLUSIONES

En cuanto a la efectividad clínica y la seguridad de las pruebas POCT de la PCR en los pacientes que acuden con IRA a atención primaria, la revisión sistemática realizada por los autores en el informe de EUnetHTA les permite concluir, con una seguridad moderada, que su uso conlleva a una reducción significativa de la prescripción de antibióticos comparada con la atención habitual. Esta reducción en la prescripción se consigue sin comprometer la seguridad del paciente, y sin mostrar un aumento de hospitalizaciones ni de la mortalidad entre pacientes. Estos hallazgos se basan en datos a corto plazo.

Se necesita más investigación para validar estos resultados en subgrupos demográficos como niños y adultos mayores (> 65 años), así como en diferentes entornos de atención primaria en los cuales el espectro de pacientes que acuden puede ser diferente.

La validez diagnóstica, se analizó en el informe de EUnetHTA para indicaciones como sinusitis, faringitis, amigdalitis y neumonía. La evidencia obtenida para la validez diagnóstica de POCT de la PCR en atención primaria se caracteriza por un alto nivel de heterogeneidad en los pacientes, por los criterios para el diagnóstico, los puntos de corte de la PCR, por cómo se mide el rendimiento de la prueba y por la ausencia de un estándar de referencia universal para el diagnóstico de infección del tracto respiratorio que requiera tratamiento con antibióticos.

Respecto a los aspectos económicos, los trabajos analizados, mostraron un potencial ahorro en el tratamiento con antibióticos con el uso de la prueba o una ratio de coste-efectividad incremental, cuando estaba disponible, por debajo de los umbrales habituales de decisión.

A partir de las conclusiones obtenidas, podemos afirmar que tras la consideración de los datos del entorno en España se pueden mantener las conclusiones del informe original de EUnetHTA, estando moderadamente seguros de que su uso conlleva una reducción significativa de la prescripción de antibióticos comparado con la práctica clínica habitual.

Summary

Title: Efficacy, safety, and effectiveness of point-of-care C-reactive protein determination for acute respiratory tract infections in primary care.

BACKGROUND

This report is an adaptation to the national environment and adoption through the literal and summarized translation of the most relevant information included in the original EUnetHTA document "C-reactive protein point-of-care testing (CRP POCT) to guide antibiotic prescribing in primary care settings for acute respiratory tract infections (RTIs)". In addition, a *de novo* review of economic aspects has been included.

OBJECTIVES

This report aims to determine the efficacy, safety and effectiveness of portable rapid C-reactive protein point-of-care testing (CRP POCT) in capillary blood for the diagnosis of bacterial infection in primary care for respiratory tract infections. This need was prioritized from the Commission of Health Benefits, Assurance and Financing (CPAF in Spanish) dependent on the Interterritorial Council of the National Health System.

METHOD

To answer the questions about (1) the description of the diagnostic technology, (2) the effectiveness of the CRP POCT determination to guide the antibiotic prescription in patients with acute respiratory tract disease in primary care and (3) the diagnostic validity of the PCR POCT test in patients with acute respiratory tract infection in primary care, the method of adoption of the referred document has been used following the manual "Guide for the elaboration and adaptation of rapid reports of health technologies assessment", 2016.

RESULTS

The different sections of the original EUnetHTA report were adopted and those related to the burden of disease and the problems related to the prescription and use of antibiotics were adapted to our context. Finally, the section dealing with the economic aspects is the result of a *de novo* review of economic studies on the test.

CONCLUSIONS

Regarding the clinical effectiveness and safety of POCT tests of CRP in patients attending with acute RTIs in primary care, the systematic review carried out by the authors in the EUnetHTA report allows them to conclude with moderate safety, that their use leads to a significant reduction in the prescription of antibiotics compared to standard care. This reduction in prescription is achieved without compromising patient safety, without showing an increase in hospitalizations or mortality among patients. These findings are based on short-term data.

More research is needed to validate these results in demographic subgroups such as children and older adults (> 65 years), and in different primary care settings where the spectrum of attending patients may be different.

The diagnostic validity was analyzed in the EUnetHTA report for indications such as sinusitis, pharyngitis, tonsillitis and pneumonia. The evidence obtained for the diagnostic validity of POCT in primary care is characterized by a high level of heterogeneity in patients, the criteria for diagnosis, cut-off points of POCT, how the performance of the test is measured and the absence of a universal reference standard for the diagnosis of respiratory tract infection requiring treatment with antibiotics.

Regarding the economic aspects, the analyzed studies showed potential savings in antibiotic treatment with the use of the test or an incremental cost-effectiveness ratio, when available, below the usual decision thresholds.

From the conclusions obtained, we can claim that after considering the data from the environment in Spain, the conclusions of the original EUnetHTA report can be maintained, that is, being moderately sure that their use brings about a significant reduction in the prescription of antibiotics compared to standard clinical practice.

Antecedentes

Desde la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF) dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS) se priorizó la necesidad de valorar la eficacia, seguridad, efectividad y eficiencia de las pruebas rápidas portátiles de detección de proteína C reactiva en sangre capilar, para diagnóstico de infección bacteriana en atención primaria de las infecciones del tracto respiratorio.

Siguiendo las directrices del manual “Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias”¹ del año 2016 se elaboró el correspondiente protocolo de investigación para dar respuesta a esta necesidad. Al mismo tiempo, la AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias, participaba en el proyecto “*C-reactive protein point-of-care testing (CRP POCT) to guide antibiotic prescribing in primary care settings for acute respiratory tract infections (RTIs)*”² liderado por la agencia de evaluación irlandesa “*Heath Information Quality Authority (HIQA)*” como revisor dedicado (*dedicated reviewer*) con un grupo de investigadores de *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*.

Este proyecto de EUnetHTA, establecía 3 objetivos:

1. Efectividad de la determinación de POCT de la PCR para guiar la prescripción de antibióticos en pacientes con enfermedad aguda del tracto respiratorio en atención primaria.
2. Validez diagnóstica de la prueba POCT de la PCR en pacientes con infección aguda del tracto respiratorio en atención primaria.
3. Rendimiento analítico de las pruebas POCT de la PCR con marcado CE comercialmente disponibles.

Los autores del presente informe identificaron, tras la lectura y revisión dedicada del texto completo del informe de EUnetHTA, que los objetivos 1 y 2 respondían a las necesidades planteada por la CPAF.

Como consecuencia, se determinó la posibilidad de comprobar si el documento de EUnetHTA disponible en: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/02/EUnetHTA_OTCA012_CRP-POCT_31012019.pdf cumplía los requisitos para proceder a la adopción y adaptación de parte del documento de EUnetHTA según el manual metodológico anteriormente descrito de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud.

El proceso de adaptación y adopción consiste en el uso de la información contenida en informes de evaluación de tecnologías sanitarias ya publicados, con el objetivo de adaptarla al contexto nacional español y adoptar aquellas afirmaciones que responden a las cuestiones planteadas por los peticionarios evitando así la duplicación del trabajo y consiguiendo un considerable ahorro de recursos.

Por tanto, el presente documento tiene como objetivo responder a las cuestiones planteadas sobre la eficacia, seguridad y eficiencia de la POCT de la PCR a través de una adaptación al entorno nacional y una adopción a través de la traducción literal y resumida de la información más relevante incluida en el documento original de EUnetHTA, se incluye además una valoración de aspectos económicos para responder a este aspecto específico.

Metodología

Descripción de la metodología de adaptación y adopción

El proceso de adaptación incluye los siguientes pasos: comprobar la relevancia de la pregunta enunciada en el informe original para la pregunta del informe a elaborar, identificar la información que es relevante y factible, que sea transferible a su entorno, y valorar la fiabilidad de la información, identificar los problemas que pueden sucederse cuando la información extraída se transfiera a un informe de evaluación de tecnologías sanitarias local y decidir cómo solucionarlos. Dicho procedimiento se estructura en dos etapas:

La primera está basada en una serie de preguntas rápidas que permiten al evaluador discernir si un determinado informe es lo suficientemente relevante como para ser adaptado. Para ello se utilizó el cuestionario “*Speedy sifting*” constituido por 8 preguntas, donde las 2 primeras permiten por sí mismas continuar con el proceso de evaluación o finalizarlo, mientras que las 6 restantes requieren la realización de consideraciones adicionales para tomar esa decisión³. La segunda etapa consiste en una evaluación en mayor profundidad de cada uno de los cinco dominios o secciones que pueden establecerse en un informe mediante el empleo de la herramienta principal. Hay preguntas relativas a las siguientes secciones: uso de la tecnología, seguridad, efectividad, evaluación económica y aspectos organizativos. La información de ambas etapas se encuentra disponible en el Anexo 1 del presente documento con las conclusiones obtenidas.

Como resultado del empleo de esta herramienta, se comprobó que el informe seleccionado era susceptible de adaptación, ya que su contenido resultó relevante, fiable y transferible a nuestro contexto local:

- **Relevante:** la pregunta de investigación era lo suficientemente similar a la propuesta por nuestro trabajo como para garantizar la adaptación de la información contenida en él.
- **Fiable:** ha seguido el rigor metodológico utilizado en la elaboración de este tipo de informes en la Red Europea de HTA: *The HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment*⁴, con suficiente consistencia y transparencia.
- **Transferible:** el informe aporta información aplicable y transferible al ámbito del SNS.

El grupo elaborador acordó desarrollar el informe de la manera siguiente:

1. En cada uno de los epígrafes del informe se indicaría si la información contenida es adaptada, adoptada o nueva.
 - a. En el caso de adaptación se emplearía la información procedente del informe de EUnetHTA traducida al español complementándola con información de ámbito nacional. Para recabar esta información se realizó una búsqueda en febrero de 2019 de la evidencia dirigida a contextualizar y actualizar la información epidemiológica relativa a la prevalencia y carga de la enfermedad así como los aspectos relacionados con la utilización de la prueba en nuestro ámbito, basándonos en la estrategia de búsqueda inicialmente planteada en el informe de EUnetHTA.
 - b. Para los casos de adopción de epígrafe o capítulo, haría referencia exclusivamente a la o las preguntas de investigación y las conclusiones de los autores del informe de EUnetHTA. Se incluiría en el anexo correspondiente la traducción completa al español de la información obtenida del proceso de revisión sistemática de la literatura científica por la que los autores, tras la síntesis de evidencia, resultados y discusión, determinan sus conclusiones.
 - c. Las tablas, figuras y referencias bibliográficas que se han trasladado a los anexos se han mantenido en el orden y versión original sin traducir del documento de EUnetHTA.
 - d. Las referencias que aparecen entre corchetes han sido trasladadas directamente de la versión original de la guía de EUnetHTA.
 - e. En el caso de que el informe de EUnetHTA no responda a las necesidades de la CPAF se generaría nueva evidencia explicitando en su capítulo la metodología empleada para obtener las conclusiones procedentes del proceso de revisión sistemática.
2. La estructura final del informe y la decisión sobre su adaptación, adopción y generación de nueva evidencia fue la siguiente:
 - a. Resumen.
 - b. Antecedentes.
 - c. Descripción de la metodología de adaptación y adopción.
 - d. Resultados.
 - i. Descripción del problema de salud. ADAPTACIÓN.
 - ii. Descripción y uso de la tecnología. ADOPCIÓN.
 - iii. Eficacia, efectividad y seguridad. ADOPCIÓN.
 - iv. Aspectos económicos. *DE NOVO*.

- e. Conclusiones.
- f. Referencias bibliográficas.
- g. Anexos.

Implicaciones éticas

No se consideraron relevantes los aspectos éticos y legales relacionados con la tecnología evaluada en este informe.

Resultados

La POCT de la PCR, tiene como objetivo ayudar al médico a evaluar la posibilidad de que una infección bacteriana sea grave en lugar de una infección bacteriana moderada o de una infección vírica, ayudando a decidir sobre si prescribir o no antibióticos. Se trata de una tecnología que permite que algunas pruebas puedan realizarse cerca o en el lugar donde se encuentra el paciente en el momento de la consulta.

Tal y como se detalla específicamente para la descripción de la tecnología, la PCR es una de las proteínas que aparecen en fase aguda de una infección cuyo nivel aumenta como respuesta general no específica a varios desencadenantes inflamatorios e infecciosos. Después de un estímulo inflamatorio agudo puede producirse un aumento rápido de la PCR. Unos niveles de PCR altos pueden estar asociados con cambios patológicos. La prueba de la PCR proporciona información para el diagnóstico, tratamiento y monitorización de enfermedades infecciosas e inflamatorias. En combinación con el juicio clínico, la POCT de la PCR puede ayudar al médico a descartar infecciones bacterianas graves y de esa forma apoyar la decisión de no prescribir antibiótico a aquellos que probablemente no se beneficiarían del mismo.

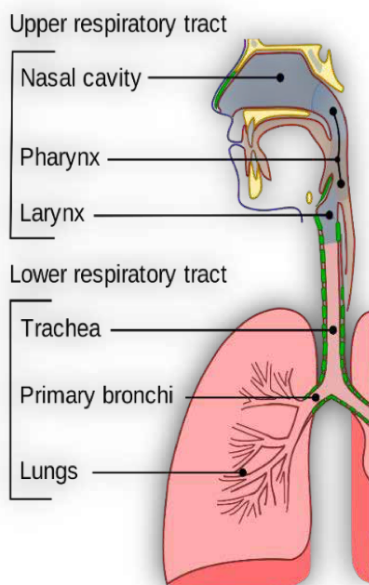
Descripción del problema de salud

Las Infecciones Respiratorias Agudas (IRAs) son las infecciones más frecuentes en atención primaria; la mayoría son víricas, pero hay un pequeño número de infecciones bacterianas que pueden responder a antibióticos. Los síntomas de las IRAs incluyen tos, cambios en el color y/o aumento de la producción de esputo, dolor, fiebre, congestión y/o secreción nasal, dificultad respiratoria, pérdida de la voz, malestar o combinaciones de síntomas locales y sistémicos. Las IRAs pueden clasificarse como infecciones de vías altas y bajas (tracto respiratorio superior o inferior, respectivamente), cuyo límite es típicamente la laringe. Las infecciones de vías altas incluyen faringitis, amigdalitis, laringitis, rinosinusitis, otitis media y el resfriado común⁵. Las infecciones de vías bajas incluyen neumonía, bronquitis, traqueítis y exacerbaciones infecciosas agudas de la EPOC. La gripe puede afectar tanto el tracto respiratorio superior como el inferior. La definición pragmática de una infección de vías bajas adoptada en la guía de 2011 elaborada por la *European Respiratory Society* (ERS) en colaboración con la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas

(ESCMID) es la siguiente: “*enfermedad aguda (presente durante 21 días o menos), generalmente con la tos como el síntoma principal, con al menos otro síntoma del tracto respiratorio inferior (producción de esputo, disnea, sibilancias o dolor / malestar en el pecho) y ninguna explicación alternativa (por ejemplo, asma)*”⁶.

La distinción entre el tracto respiratorio superior e inferior se ilustra en la Figura 1. La definición de los diferentes tipos de IRAs, sus síntomas asociados y la carga de la enfermedad, junto con el curso natural de las enfermedades a nivel de paciente individual, se detallan en la tabla A4 del documento de EUnetHTA en su versión original.

Figura 1. Anatomía del tracto respiratorio



Fuente: Upper respiratory tract infection [Internet].
Wikipedia, La enciclopedia libre; 2004 [actualizado el 21 de
noviembre 2020; citado el 23 de noviembre de 2020]. URL:
https://en.wikipedia.org/wiki/Upper_respiratory_tract_infection

En la mayoría de los casos de IRAs, no se identifica el patógeno, principalmente porque no se aísla el microorganismo o, como en el caso de los pacientes que acuden a atención primaria, las pruebas no se realizan debido a los problemas para obtener muestras, el acceso limitado a los diagnósticos y la limitada utilidad clínica ya que los resultados se obtendrían posteriormente a la toma de decisión de tratamiento empírico. Se identificó un patógeno potencial en el 59 % de los

adultos que acuden a atención primaria con infección de vías bajas en un gran estudio de diagnóstico prospectivo de casos y controles financiado por la Unión Europea (n = 3.104) realizado en once países europeos por el Consorcio GRACE (Genómica para combatir la resistencia a los antibióticos en Europa por infección del tracto respiratorio inferior adquirida en la comunidad). En general, se identificó un patógeno bacteriano en el 21 % de los pacientes y se identificó un patógeno viral en el 48 % de los pacientes; se identificaron patógenos tanto bacterianos como virales en el 10 % de los casos⁷. Los patógenos bacterianos más comúnmente aislados fueron el *Streptococcus pneumoniae* (5,5 %) y el *Haemophilus influenzae* (5,4 %), mientras que en el caso de los víricos fueron el rinovirus humano (20,1 %), el virus influenza (9,9 %) y el coronavirus humano (7,4 %). Esta evidencia es coherente con la bibliografía proporcionada en la guía de la Sociedad Respiratoria Europea (ERS)/ Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) que afirmaban que los virus se aíslan en un 60 % de las infecciones de las vías inferiores adquiridas en la comunidad. Los patógenos bacterianos más comúnmente aislados son el *Streptococcus pneumoniae* y el *Haemophilus influenzae*, aunque las estimaciones publicadas varían del 3 % al 30 % y del 3 % al 14 % respectivamente para las infecciones adquiridas en la comunidad⁶.

En cuanto a la etiología del conjunto de IRAs de vías bajas, concretamente de la neumonía adquirida de la comunidad en adultos en atención primaria, también fue recogida por el estudio GRACE *consortium*. La neumonía fue diagnosticada en el 4,5 % de los adultos (6,4 % de ellos > 65 años) que acudían a atención primaria con IRAs de vías bajas. Se identificó un patógeno de origen bacteriano en el 30 % de los casos. El patógeno viral se identificó en el 37 % de los casos, mientras que ambos, patógenos víricos y bacterianos, se identificaron en el 7 % de las ocasiones. En la mayoría de las ocasiones (el 40 %) el agente causal no llega a identificarse, pese a que el patógeno predominante es el *S. pneumoniae* (9,2 %) y el *H. influenzae* (14,2 %). Estos datos coinciden con la literatura incluida en la guía ERS/ESCMID 2011^{6,8,9}.

Las series efectuadas en España a nivel comunitario prueban que la etiología atípica, causada principalmente por los géneros *Mycoplasma* y *Chlamydophila*, está infraestimada¹⁰. La causa vírica está presente en más del 30 % de los casos.

Según el estudio *Happy Audit* realizado en diferentes países, en España, la etiología de la IRA en atención primaria fue probablemente viral en el 70,6 % de los casos, mientras que fue probablemente bacteriana en el 23,9 %. La prescripción antibiótica se realizó en el 28 % de las infecciones, siendo la amoxicilina-clavulánico el antibiótico más prescrito (10,6 % de las infecciones)¹¹.

En un estudio observacional retrospectivo basado en la prescripción antibiótica en las IRAs diagnosticadas en atención primaria en población infantil de Aragón, la IRA de vías altas inespecífica fue el diagnóstico más frecuente (60 % de los episodios registrados), seguido por faringoamigdalitis (18 %), otitis (11 %) y bronquitis agudas (11 %)¹². De forma general, recibieron prescripción antibiótica el 34 % de los episodios de IRA, con diferencias según el diagnóstico: 75 % de las faringoamigdalitis, 72 % de las otitis, 27 % de los episodios de bronquitis y 16 % de las IRA inespecíficas. En cuanto a los antibióticos prescritos, amoxicilina y amoxicilina-clavulánico representaron conjuntamente más del 70 % del total de prescripciones. Alrededor de la mitad de las faringoamigdalitis agudas e IRA inespecíficas tratadas recibieron amoxicilina, mientras que el uso de amoxicilina-clavulánico fue destacable en otitis y bronquitis agudas. El 13 % de las faringoamigdalitis agudas recibieron penicilina de espectro reducido, y el uso de cefalosporinas de 2ª y 3ª generación destacó en el tratamiento de las otitis (15 % del total de episodios). Casi una quinta parte de los episodios de IRA inespecífica y bronquitis aguda recibieron un macrólido. De esta forma, una tercera parte de los episodios de otitis aguda, faringoamigdalitis aguda, IRA inespecífica o bronquitis aguda diagnosticados durante un año en la población pediátrica de Aragón, recibieron un antibiótico¹².

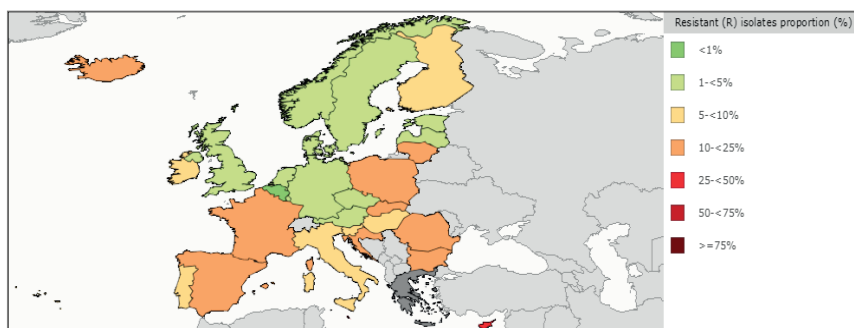
Resistencia antimicrobiana y la relación con los patrones de prescripción de antibióticos

Los organismos resistentes a los antimicrobianos se encuentran en las personas, comida, animales, plantas, y el entorno (agua, tierra y aire) y pueden moverse entre ecosistemas¹³. La resistencia a antibióticos ocurre naturalmente y con el paso del tiempo cuando los microorganismos (como las bacterias, hongos, virus y parásitos) están expuestos a sustancias antimicrobianas¹³. Como resultado, los tratamientos se vuelven ineficaces y las infecciones persisten en el cuerpo, aumentando el riesgo de extenderse a otros¹³. No obstante, están apareciendo nuevos mecanismos de resistencia antimicrobiana en todo el mundo, que amenazan nuestra capacidad de luchar contra enfermedades infecciosas, dando como resultado enfermedades prolongadas, discapacidad e incluso muerte, y aumentando el coste de la sanidad. Aunque la aparición de la resistencia antimicrobiana es un fenómeno natural, el mal uso y utilización en exceso de los antimicrobianos está acelerando este proceso¹⁴.

La Red Europea de Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos (EARS-Net) ha documentado el cambio epidemiológico de las bacterias en Europa, resaltando la aparición y propagación de bacterias totalmente o casi totalmente resistentes en los hospitales europeos¹⁵. No obstante, cabe notar el

hecho de que los centros de atención primaria son responsables de entre el 80 % y el 90 % de las prescripciones de antibióticos¹⁶. En 2017, el atlas de vigilancia de las enfermedades infecciosas del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) observó altos niveles de *Streptococcus pneumoniae* no sensibles a la penicilina y macrólidos en Bulgaria, Chipre, Croacia, Francia, Islandia, Lituania, Polonia, Rumanía, Eslovaquia y España (Figura 2).

Figura 2. Resistencia antimicrobiana (combinada con no susceptibilidad a la penicilina y macrólidos) contra *Streptococcus pneumoniae* en países de la UE/EEE, 2017



Fuente: Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC).

Durante ese mismo periodo, se informó de niveles altos de resistencia a carbapenem de *Klebsiella pneumoniae* en Chipre, Grecia, Italia y Rumanía. Esta tendencia refleja que hay mayores niveles de resistencia a los antibióticos en los países del sur y del este de Europa.

La Red Europea de Vigilancia del Consumo de Antimicrobianos (ESAC-Net) recopila datos de los países de la UE y EEE sobre el consumo de antibióticos extrahospitalario de uso sistémico. Los datos de 2016 indican que el consumo medio ponderado por la población de la UE/EEE es de 21,9 DDD por cada 1.000 habitantes y día. Aunque el consumo era menor que en años anteriores, el consumo global de antibióticos extrahospitalario no muestra una tendencia significativa de descenso para el periodo 2012 – 2016¹⁷. Hay una mayor variación en el consumo entre países que va de 10,4 (Países Bajos) a 36,3 (Grecia) DDD por cada 1.000 habitantes y día (Figura 3). Algunos países, sobretudo Finlandia, Luxemburgo, Noruega y Suecia (Europa del norte) mostraron una tendencia descendente en el consumo durante el periodo 2012 – 2016, mientras que se observaron aumentos en Grecia y España (sur de Europa)¹⁷. Ha sido descrito que España es una de las regiones europeas con mayor consumo de antibióticos, básicamente de amplio espectro (ECDC) y, consecuentemente, mayores tasas de resistencias bacterianas¹⁸. El 80 – 90 % del

proporción relativa de esos tipos ($n = 4$); uso de antibióticos de estrecho o amplio espectro ($n = 1$), y la variación estacional de consumo ($n = 2$). La evaluación de calidad del uso de antibióticos de la ESAC de 2012 en entornos ambulatorios entre 2004 y 2009 también mostró una gran diferencia entre el norte-sur con respecto a la calidad del uso de antibióticos, siendo los países del norte más propensos a tener un uso de mayor calidad²¹.

Mientras que el uso de antibióticos está muy relacionado con la resistencia a los mismos, demostrar la causalidad es difícil por las variables de confusión basadas en la población y porque hay una gran variedad en los efectos de los antibióticos dentro de una misma clase en la selección de organismos resistentes²². Sin embargo, hay varios informes publicados de casos de diarrea por *Clostridium difficile* asociada con fluoroquinolonas²³. Una revisión sistemática y un metaanálisis de una gran cantidad de estudios ($n = 243$) mostró que el consumo de antibióticos está asociado con el desarrollo de resistencia a los mismos tanto a nivel individual como comunitario. Se observó que esta relación es más fuerte en países del sur de Europa²⁴. Para el paciente, hay una relación clara entre la dosis y duración del antibiótico y la aparición de resistencia a los mismos, también hay evidencia de que los pacientes que han sido tratados frecuentemente con antibióticos tienen mayor riesgo de resistencia a los mismos^{20,24}. Como se menciona anteriormente, EARS-Net ha observado la aparición y propagación de bacterias total o casi totalmente resistentes en hospitales europeos¹⁵. No obstante, cabe destacar que los centros de atención primaria son responsables de entre el 80 % y el 90 % de las prescripciones de antibióticos¹⁶. Sin embargo, cabe señalar que debido a la diferencia en los mecanismos moleculares de la resistencia y los costes de adaptación asociados (transmisibilidad), la persistencia de la resistencia difiere entre antibióticos. Por ejemplo, comparado con los nuevos macrólidos azitromicina y claritromicina, la persistencia de resistencia tras un tratamiento con amoxicilina en pacientes con infección respiratoria de las vías inferiores extrahospitalaria es significativamente menos duradera²².

Factores de riesgo conocidos para las IRAs

Las vías respiratorias son vulnerables a infecciones por bacterias y virus. Las infecciones respiratorias son estacionales y suelen ser más comunes en el invierno. Los niños suelen adquirir más infecciones de las vías superiores que los adultos. Esto se debe a su falta de inmunidad a muchos virus que pueden causar resfriados. La mayoría de las infecciones respiratorias son autolimitadas. No obstante, puede que sea necesario más atención y tratamiento en personas más vulnerables a los efectos de las infecciones oportunistas. Los siguientes factores están asociados a un

mayor riesgo de infecciones respiratorias, incluyendo las características individuales y conductuales, los estados de la enfermedad del paciente y la medicación²⁵:

- Edad < 5 años o > 70 años.
- Fumadores.
- Afección pulmonar preexistente (como EPOC o asma).
- Inmunocomprometidos (como pacientes positivos al VIH).
- Régimen de medicación inmunosupresora (como tacrolimus).
- Pacientes institucionalizados.
- Niños con malnutrición.
- Polución ambiental.

Los factores de riesgo para la gripe con complicaciones también son importantes para esas poblaciones²⁶:

- Edad < 6 meses o > 65 años.
- Obesidad mórbida (IMC > 40).
- Embarazo y puerperio (incluyendo hasta dos semanas tras el parto).
- Enfermedad neurológica, hepática, renal, pulmonar y cardíaca crónica.
- *Diabetes mellitus*.
- Inmunosupresión grave.

El estudio Carga de Enfermedad mundial de 2015 sobre IRA de tracto respiratorio inferior detectó una relación entre la incidencia y mortalidad por infecciones de las vías inferiores y el Índice Sociodemográfico (SDI)²⁷. La mortalidad por infecciones de las vías inferiores disminuía mucho cuando se pasaba de países con un índice bajo a medio. Esta asociación con aspectos sociodemográficos es más evidente en niños con menos de 5 años, en los que la carga de las infecciones de las vías inferiores sigue siendo alta. Esto puede tener implicaciones para subconjuntos de poblaciones desfavorecidas dentro de los países europeos.

El riesgo de complicaciones en pacientes de la comunidad que presentan IRA de vías bajas también fue evaluado por el Grupo de Trabajo conjunto de la Sociedad Respiratoria Europea (ERS) y de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID)²⁸. Estas sociedades recomiendan que los pacientes con un riesgo elevado de complicaciones sean supervisados y que se considere derivarlos al hospital. En los pacientes con 65 años o más, las siguientes características están asociadas con un curso complicado:

- Presencia de EPOC, diabetes o insuficiencia cardíaca.
- Hospitalización en el último año.
- Uso de corticoesteroides orales.
- Uso de antibióticos en el mes anterior.
- Malestar general.
- Ausencia de síntomas respiratorios superiores.
- Confusión/conciencia mermada.
- Signos vitales anómalos, incluyendo taquicardia (ritmo cardíaco > 100), fiebre (> 38°C), taquipnea (ritmo respiratorio > 30) o hipotensión (tensión sanguínea < 90/60).
- Momento en que el médico diagnostica una neumonía.

En pacientes menores de 65 años, el grupo de trabajo observó que la diabetes, un diagnóstico de neumonía y posiblemente también el asma, eran factores de riesgo de tener complicaciones. Para todos los grupos de edad, afecciones graves como enfermedad maligna grave, enfermedad hepática o renal y otras poco comunes en atención primaria (pero que afectan la inmunocompetencia), también aumentan el riesgo de complicaciones.

Factores que aumentan la prevalencia de la resistencia antimicrobiana en la población

Los principales factores de ocurrencia y propagación de resistencia antimicrobiana son el uso de agentes antimicrobianos y la transmisión de microorganismos resistentes a los antibióticos entre humanos, entre animales, entre humanos y animales y el medioambiente. Mientras que el uso antimicrobiano ejerce presión ecológica en las bacterias y contribuye a la aparición y selección de la resistencia, una mala prevención de la infección, prácticas de control de infecciones y condiciones sanitarias inadecuadas favorecen la propagación de estas bacterias²⁹. La globalización, los viajes rápidos y frecuentes, el aumento de los intercambios comerciales de comida y piensos internacionales y los sistemas de sanidad modernos aumentarán la propagación y selección de bacterias resistentes que favorezcan la persistencia de bacterias multirresistentes³⁰.

Como se debatió anteriormente, otros factores que pueden afectar el desarrollo de resistencia a los antibióticos en pacientes incluyen la dosis, duración del tratamiento y clase de antibiótico (presión de selección), transmisión de la enfermedad e índices de exposición, susceptibilidad del huésped (estado vacunal) y transmisibilidad (coste de adaptación) del patógeno³¹. Actualmente, aproximadamente el 40 % de los *Streptococcus*

pneumoniae aislados, son resistentes a la penicilina en varios países que no cuentan con la cobertura de vacunas conjugadas necesaria³².

La forma de uso de los antibióticos actualmente se ha identificado como el principal factor de riesgo para el desarrollo de resistencia entre los casos de enfermedad neumocócica invasiva, pero hay otros factores de riesgo como edad (sobre todo en niños menores de 5 años), ser mujer, hospitalización, vivir en zonas urbanas, ir a centros de día, serotipos pediátricos (es decir, serotipos que se encuentran comúnmente en niños), infección por VIH e inmunosupresión. Los estudios han observado que el uso previo de antibióticos betalactámicos, edades extremas (por ejemplo, niños menores de 5 años y las personas de mayor edad), y asistir a servicios de educación infantil estaban asociados con infecciones de neumococo no susceptibles a la penicilina³². La resistencia antimicrobiana también puede resultar de un uso inapropiado o indiscriminado de antibióticos, por ejemplo, abandono del tratamiento antibiótico por parte de los pacientes cuando los síntomas iniciales de la infección han mejorado³³.

El informe publicado por el Programa Inglés de Vigilancia de la Utilización de Antibióticos (ESPAUR) de 2018 también proporciona datos que vinculan las tendencias en el uso de antibióticos con la proporción de resistencias más frecuentemente aisladas a los principales antibióticos. La solidez de algunos informes de resistencia ha sido cuestionada debido al uso de dispositivos automáticos específicos para determinar la susceptibilidad a los antibióticos por parte de algunos laboratorios, que quizás sobreestimen principalmente los niveles de resistencia intermedia. Un estudio sobre consultas de base de datos de Oxfordshire (1999 – 2011) demostró que hay un vínculo entre un mayor uso de amoxicilina/clavulánico con una mayor incidencia de bacteriemia por *Escherichia coli* atribuible a resistencias a amoxicilina/clavulánico. Esa mayor proporción de aislamientos resistentes a amoxicilina/clavulánico fue precedida por cambios en la política de antibióticos desde cefalosporinas de segunda y tercera generación a amoxicilina/clavulánico con gentamicina como tratamiento empírico de la sepsis en respuesta a un aumento de la infección por *Clostridium difficile*³⁴.

La disminución estacional en las resistencias asociada a una reducción del uso de antibióticos, sugiere la alteración del estado fisiológico óptimo del neumococo resistente³⁵. Ese coste fisiológico es un requisito previo a la reversibilidad de la resistencia a antibióticos por un menor uso de los mismos³⁰. No obstante, hasta ahora las evidencias clínicas de reversibilidad son limitadas^{36,37}.

Tabla 1. Tasas de resistencia actuales de los patógenos más frecuentes del tracto respiratorio en España				
	Penicilinas	Cefalosporinas	Macrólidos	Quinolonas
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,9 – 22 % a penicilina oral* 1 – 5 % a amoxicilina 1 – 5 % a amoxicilina-clavulánico	20 – 35 % a cefalosporinas 1ª generación 2 – 10 % a las de 2ª generación < 5 % a las de 3ª generación	20 – 25 %	1 – 5 % a levofloxacino y moxifloxacino
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0 % a penicilina 0 % a amoxicilina 0 % a amoxicilina-clavulánico	0 % a cefalosporinas	5-10 % a macrólidos de 16 átomos 10-20 % a macrólidos de 14 y 15 átomos	0 – 1 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	15 – 30 % a amoxicilina < 2 % a amoxicilina-clavulánico	2 – 20 % a cefalosporinas 1ª generación 0 – 1 % a las de 2ª y 3ª generación	< 5 %	0 – 1 %
* Un 22 % de las cepas son parcialmente resistentes. El 99,8 % de las cepas de neumococo son actualmente sensibles a penicilina parenteral				
Fuente: Llor <i>et al.</i> Infecciones del tracto respiratorio				

Efecto de la enfermedad o problema de salud

Las IRAs comprenden una serie de diagnósticos específicos que pueden clasificarse de forma general en enfermedades respiratorias de las vías superiores e inferiores con la laringe como frontera. El curso natural de las IRAs de vías altas es normalmente más corto (desde cuatro días de la otitis media aguda hasta 2,5 semanas para la rinosinusitis aguda) que para las inferiores (desde 3 semanas para la bronquitis/tos aguda hasta 3 – 6 meses que requiere la recuperación total de las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC)).

Se suele pensar que las infecciones de las vías respiratorias inferiores con etiología bacteriana tienen una historia natural de enfermedad diferente a las causas no bacterianas, pero no hay evidencias de esa diferencia. El curso de enfermedad de la infección de vías respiratorias inferiores bacteriana fue evaluado como parte de un análisis secundario en un ensayo multicéntrico europeo por el consorcio GRACE en el que participó una gran población (n = 1.021) de pacientes adultos que acuden a atención primaria con tos aguda para las que no se sospechaba neumonía. Mientras que se observó un curso algo peor de la enfermedad en los de origen bacteriano, la relevancia de esa diferencia no era clínicamente significativa. Los autores concluyeron que, al igual que la infección de vías respiratorias inferiores no bacterianas, el curso de la enfermedad bacteriana (cuando no se sospecha neumonía clínica) es normalmente moderado y autolimitado³⁸.

El estudio *Global Burden of Disease* sobre IRAs de vías bajas está centrado en la carga de enfermedad asociada a la neumonía y bronquitis en 195 países durante 2015²⁵. En este estudio se estimó que la IRA de vías bajas fue la quinta causa de muerte (de 249 causas) y la principal causa de muerte infecciosa en el mundo. En España, se produjeron 598.000 episodios que ocasionaron 14.027 muertes (28,8 fallecimientos por 100.000 habitantes). Además, las IRAs de vías bajas fueron la segunda causa de años de vida ajustados por discapacidad (DALYs) en el año 2015 después de la enfermedad isquémica coronaria. En España, fue responsable de 137.000 DALYs. La neumonía sigue siendo la causa principal de muerte en niños menores de cinco años en todo el mundo, causando 1,6 millones de muertes al año. Una parte de infecciones respiratorias pueden prevenirse con vacunas, y es la variación en el acceso y aceptación de vacunas lo que contribuye a las diferencias en la carga de la enfermedad. Por ejemplo, mientras que la vacuna para el neumococo está recomendada para niños por la OMS, se estima que la cobertura global en 2013 estaba solo en el 25 %, aunque las estimaciones afirman que la enfermedad por neumococo es responsable de más del 30 % de las muertes por enfermedades prevenibles por vacunas en niños²⁵. El estudio *Global Burden of Disease* también muestra la carga de infecciones de las vías inferiores entre la población anciana, con casi 700.000 muertes en pacientes con más de 70 años por neumonía neumocócica en todo el mundo²⁵. Entre los países de renta alta (de los cuales 21 de 34 son europeos) las infecciones de las vías respiratorias inferiores son responsables de 486.408 muertes (es decir, 45,5 por cada 100.000 habitantes) y de 5,1 millones de DALYs en 2015, un aumento del 21,6 % de muertes y un aumento de 9 % en las DALYs entre 2005 y 2015²⁵.

El número de muertes debido a infecciones de las vías respiratorias inferiores en niños menores de 5 años en países de renta alta se estima en 3,4 por cada 100.000 en 2015, lo que representa un descenso del 34,9 % entre 2005 y 2015²⁵. En España fueron 53.000 episodios con 28,3 muertes en 2015. Los datos de 14 estudios en hospitales estiman que la incidencia de hospitalización por infecciones de las vías aéreas inferiores agudas y graves en Europa en 2010 fue de aproximadamente 14 por cada 1.000 niños por año en niños de edades entre los 0 – 11 meses, y aproximadamente de 7 por 1.000 en niños de 0 – 59 meses. Esto se traduce en aproximadamente 553.000 episodios al año en niños menores de 5 años en Europa³⁹.

Los pacientes con EPOC tienen un riesgo más alto de IRA y de sus secuelas. Las estimaciones del Reino Unido sobre mortalidad de personas hospitalizadas debido a exacerbaciones de EPOC van del 4 % al 30 %⁴⁰. Esta gran variación en las estimaciones resulta del hecho de que los estudios investigaron diferentes subgrupos de pacientes. Los factores que contribuyen a exacerbaciones frecuentes siguen siendo poco claros, pero las infecciones

virales parecen ser la causa principal de las mismas. El estudio de cohorte ECLIPSE (*Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints*) identificó un grupo "de exacerbación frecuente" diferenciado, que era más susceptible a exacerbaciones de las EPOC independientemente de la gravedad de la enfermedad⁴¹. Esos pacientes pueden identificarse por su historial previo de dos o más exacerbaciones al año. También se ha mostrado que la mortalidad de los pacientes está significativamente relacionada con la frecuencia de exacerbaciones graves que requieren atención hospitalaria⁴². También hay datos sobre mortalidad tras el alta hospitalaria después del tratamiento de una exacerbación aguda de EPOC. En el Reino Unido, se ha observado que la muerte ocurrió en el 14 % de los casos (184/1342) en los tres meses tras la hospitalización⁴³. Las exacerbaciones de EPOC fueron responsables por más del 0,9 % de los 11,7 millones de ingresos hospitalarios y del 2,4 % de los 4,2 millones de ingresos médicos agudos en Inglaterra en 2003/2004. La mayoría de esos ingresos eran por urgencias, y la estancia media casi no cambió, quedándose en unos 10 días⁴⁰.

En Europa la prevalencia de EPOC, según los resultados de una revisión sistemática, varía entre el 2,1 % y el 26,1 %, dependiendo del país, los diferentes métodos utilizados para estimar la prevalencia en términos de definición, de escalas de gravedad y de grupos de población⁴⁴. En España, según el estudio EPI-SCAN realizado en 2009, la prevalencia en la población de 40 a 80 años fue de 10,2 % (15,1 % en varones y 5,7 % en mujeres). Se estima que 2.185.764 españoles padecen EPOC de entre los 21,4 millones con esta edad. Pese a estas cifras, la EPOC sigue siendo una enfermedad con elevados índices de infradiagnóstico, con porcentajes del 73 % en 2007 en España, teniendo como consecuencia que los diagnósticos se producen en estadios más avanzados, donde existe un mayor riesgo de exacerbaciones y mortalidad⁴⁵. En el año 2008 en España, las enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores representaron la cuarta parte de muerte (responsable del 11,4 % del total de defunciones) después del cáncer, las enfermedades del corazón y las enfermedades cerebrovasculares. La tasa de mortalidad ajustada en 2008 fue de 449,22 por 100.000 habitantes en hombres y 238,47 en mujeres, y aumentan de manera significativa, sobre todo en hombres, a partir de los 55 años⁴⁴.

Consecuencias de las IRAs para la sociedad

Las consecuencias para la sociedad de las IRAs se basan en la importante carga de esas infecciones en la utilización de los servicios de atención primaria.

Según los datos del estudio *Global Burden of Disease*, las IRAs de vías bajas están asociadas con una morbilidad y mortalidad sustancial. Esos datos

están limitados a las infecciones de las vías inferiores y son principalmente extraídos de las bases de datos de ingresos hospitalarios. No se identificó ninguna base de datos europea equivalente relevante sobre la carga de las infecciones respiratorias en atención primaria.

El sistema centinela de vigilancia de gripe en España, ofrece información sobre los casos leves de gripe en la comunidad que acuden a las consultas de atención primaria; según este sistema, en la temporada 2017 – 2018, la tasa de incidencia acumulada de gripe ajustada por edad fue de 2.313 casos por 100.000 habitantes (IC 95 %: 2.281 – 2.346). Se notificaron 5.977 casos graves hospitalizados confirmados de gripe, con una tasa global acumulada de hospitalización de 23,4 por 100.000 habitantes, un porcentaje de admisión en UCI de 21,8 % y una tasa de letalidad de 17,3 %. La mortalidad aumentó con la edad, concentrándose la mayor proporción de casos en mayores de 64 años (84 %). Independientemente de la gravedad, se notificaron 16.810 hospitalizaciones por gripe. A partir de esta información se estimó que en España se produjeron más de 50.000 casos en esa temporada⁴⁶.

En total, se estima que hay 5,5 millones de consultas al año por enfermedades respiratorias agudas en Inglaterra y Gales⁴⁷. No obstante, la mayoría de esas consultas se deben a otras infecciones respiratorias, incluyendo tos aguda o bronquitis, y a infecciones de las vías superiores como otitis media aguda, dolor de garganta/faringitis/amigdalitis, rinosinusitis y un resfriado común, que son mayoritariamente autolimitantes y que no suelen generar complicaciones si no se recetan antibióticos⁴⁸. La seguridad de reducir la prescripción de antibióticos para infecciones respiratorias autolimitadas en atención primaria fue examinada en un estudio cohorte de pacientes con 45,5 millones de personas y con datos de seguimiento entre 2005 y 2014 de 610 clínicas de atención primaria británicas⁴⁹. Se mencionó que hubo unas tasas ligeramente más altas de neumonía y absceso periamigdalino en los centros de atención primaria con índices de prescripción de antibióticos más bajos para las infecciones respiratorias. Esto se tradujo potencialmente en un caso adicional de neumonía al año y otro de absceso periamigdalino cada década en una consulta de atención primaria con una lista de 7.000 pacientes, que redujo la proporción de consultas por infecciones respiratorias tratadas con antibióticos en un 10 %. Se observó que las complicaciones podían ser menos si los médicos estratificasen las recetas de antibióticos al nivel de riesgo. No hubo pruebas de que la mastoiditis, empiema, meningitis, absceso intracraneal o síndrome de Lemierre fuesen más frecuentes en los centros con menos prescripciones. Es de esperar que conseguir esas reducciones en la prescripción de antibióticos reduciría los riesgos de resistencia, los efectos secundarios de los antibióticos y la medicalización de las enfermedades mayoritariamente autolimitantes⁴⁹.

Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) de 2016, las enfermedades del sistema respiratorio se situaron como tercera causa de muerte en todas las comunidades de nuestro territorio nacional. Las tasas brutas de mortalidad más elevadas debido a estas enfermedades se dieron en Castilla y León (143,9 fallecidos por 100.000 habitantes), Principado de Asturias (140,0) y Extremadura (139,3). Por su parte, Extremadura registró la mayor tasa estandarizada de mortalidad debido a enfermedades del sistema respiratorio (116,5), seguida de Canarias (115,3) y Región de Murcia (113,0).

Por otro lado, de manera indirecta el tratamiento de las infecciones respiratorias con antibióticos puede exponer a los pacientes a un mayor riesgo de eventos adversos o un episodio de toxicidad relacionada con el fármaco. Los efectos secundarios comunes de los antibióticos son síntomas gastrointestinales, erupciones cutáneas y aftas. Algunos efectos de unas clases específicas de antibióticos son la nefrotoxicidad asociada con los aminoglucósidos, manchas en los dientes debido a las tetraciclinas, y tendinitis y rupturas del tendón por las fluoroquinolonas. El comité de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) para los productos medicinales humanos ha recomendado nuevas restricciones en el uso de fluoroquinolonas debido a su asociación con algunas reacciones al fármaco graves, discapacitantes, prolongadas en el tiempo y potencialmente irreversibles^{50,51}. El mérito relativo de los beneficios y perjuicios del tratamiento antibiótico puede considerarse en el contexto de los números necesarios para tratar y dañar. Por ejemplo, en el caso de la bronquitis aguda, el número de pacientes necesario a tratar (NNT) es 6 cuando el resultado se evaluó mediante un examen pulmonar anómalo, y 11 cuando el evento se basó en la evaluación global del médico⁵². Para esa misma indicación, el número necesario a tratar para que uno sufra un evento adverso (NNH) es 24. Es decir, es necesario tratar a 24 pacientes para que uno experimente efectos adversos. Al contrario, para la otitis media aguda el NNT es 24 y el NNH es 13⁵³. Para la sinusitis aguda, el NNT va de 7 a 20 dependiendo de la medición del resultado, y el NNH es 10⁵⁴. Está claro que el efecto perjudicial puede ser más probable que el beneficio dependiendo del resultado que se escoja. Debe tenerse en cuenta que no puede considerarse que los efectos beneficiosos y perjudiciales tienen la misma importancia. La cuestión clave es que los perjuicios del consumo de antibióticos son comunes en pacientes con IRA.

Consecuencias de la resistencia antimicrobiana para la sociedad

La consecuencia de la resistencia antimicrobiana es una mayor mortalidad y morbilidad por infecciones bacterianas, al igual que una mayor carga económica para el sector sanitario en el tratamiento y cuidado de pacientes infectados con cepas resistentes a múltiples fármacos y una pérdida de productividad en la sociedad^{55,56}.

Si la resistencia a los antibióticos actualmente disponibles se extiende, tendría un impacto negativo en la asistencia sanitaria efectiva en una gran cantidad de entornos clínicos. Un estudio de evaluación de riesgos de la resistencia a múltiples antibióticos en el Reino Unido mostró que hay aproximadamente un 20 % de posibilidades de que esa situación surja en el Reino Unido en un plazo de cinco años. El impacto de que fuese realidad sería muy significativo en términos de salud pública, con aumentos notables en la morbilidad y mortalidad⁵⁶.

Se estimó que los costes a la sociedad europea de algunas bacterias resistentes a los antibióticos rondarían 1.500 millones de euros al año en 2007⁵⁷. La resistencia antimicrobiana provoca la muerte a alrededor de 50.000 personas al año en EEUU y Europa, y se estima en más de 700.000 personas en todo el mundo¹⁴. Algunos modelos macroeconómicos predicen que si no lidiamos con la resistencia, el mundo producirá unos 8 billones de \$ menos al año para el 2050 y que desaparecerán un total de 100 billones de \$ acumulados de la producción mundial en los próximos 35 años¹⁴. No obstante, esta revisión sobre resistencia antimicrobiana solo estima las pérdidas económicas, y no tiene en cuenta los aumentos en los costes sanitarios asociados.

La resistencia antimicrobiana aumenta los costes de la sanidad con estancias hospitalarias más largas y mayor necesidad de cuidados intensivos¹³, complica el tratamiento y puede provocar la necesidad de administrar ciclos de antibióticos adicionales y más visitas ambulatorias, más hospitalizaciones y bajas laborales³². Concretamente, en la neumonía neumocócica resistente a antibióticos, un estudio de 2014 de Reynolds *et al.* observó que la resistencia provocó 32.398 visitas ambulatorias y 19.336 hospitalizaciones adicionales, lo que se tradujo en 91 millones de dólares (4 %) en costes médicos directos y 233 millones de dólares (5 %) en costes totales, incluyendo bajas laborales y pérdidas productivas⁵⁸. En adultos, los costes más altos debido a neumonía y bacteriemia no sensible a la penicilina fueron debidos a hospitalizaciones más largas y el uso de antibióticos más caros³². Datos de EE.UU., estiman que el 55 % de los antibióticos prescritos para IRAs en pacientes ambulatorios

seguramente no sean necesarios, llevando a una pérdida de 732 millones de dólares (en valor de dólares en 1999) de los 1.320 millones de dólares gastados³¹.

Manejo clínico actual de la enfermedad o problemas de salud

Las infecciones respiratorias normalmente se diagnostican y manejan en atención primaria, con datos que sugieren que representan alrededor del 60 % de las prescripciones de antibióticos realizadas⁴⁷. No obstante, como se mencionó anteriormente, las IRAs son frecuentemente virales y no requieren antibióticos^{47,52,59}. Se han identificado una serie de guías europeas y nacionales para el diagnóstico y manejo de las IRAs que se recogen en la tabla original del informe de EUnetHTA A5: *Overview of guidelines*.

En Europa hay homogeneidad en las vías de atención para el diagnóstico y manejo de las IRAs. Las infecciones de vías altas (resfriado común, dolor de garganta/faringitis aguda/amigdalitis aguda, otitis media aguda y rinosinusitis aguda) están caracterizadas por ser autolimitadas y normalmente por tener una etiología vírica. Para esas infecciones, las guías recomiendan que se haga una evaluación clínica que incluya la historia clínica (síntomas presentes, uso de fármacos de venta libre o automedicación, historial médico previo, factores de riesgo relevantes, comorbilidades relevantes) y una exploración física para identificar signos clínicos relevantes⁴⁸. En caso de dolor agudo de garganta, la faringitis y amigdalitis, para identificar paciente con mayor probabilidad de beneficiarse de antibióticos, se prefiere usar escalas de predicción clínicas (como la escala de fiebre FeverPAIN, Mclsaac o Centor), en vez de realizar por rutina una muestra de *Streptococco* del Grupo A (EGA)^{48,60-63}. La otitis media aguda normalmente se diagnostica con una otoscopia convencional, y hay poca evidencia de que los antibióticos reduzcan las complicaciones por otitis. Para la sinusitis aguda, los pacientes acuden con inflamación sintomática del recubrimiento mucoso de las fosas nasales y de los senos paranasales. Síntomas unilaterales y purulencia hacen que la etiología bacteriana sea más probable. En casos no complicados de infecciones de vías altas que no exceden la duración esperada de la enfermedad, una estrategia de prescripción sin antibiótico o de prescripción antibiótica para uso diferido es lo que normalmente se recomienda para estos pacientes^{48,54}. Las guías sugieren consejos para los pacientes sobre la duración típica de la enfermedad y cómo gestionar los síntomas, incluyendo el uso de analgésicos para el dolor y antipiréticos para la fiebre. Normalmente, los antibióticos solo se recomiendan en pacientes que tienen malestar sistémico, pacientes con signos o síntomas de una enfermedad más grave y/o complicaciones, y pacientes con alto riesgo de complicaciones debido a comorbilidades preexistentes.

Algunos grupos seleccionados de pacientes (como los inmunocomprometidos o con comorbilidades graves) pueden necesitar tratamiento antibiótico inmediato. La gripe estacional es una enfermedad prevenible con vacuna y las vacunas anuales contra la misma siguen siendo la estrategia más eficaz de prevención de gripes graves. Mientras que el ECDC recomienda la vacuna a todos los europeos, cabe señalar que es especialmente importante en aquellos con mayor riesgo de complicaciones graves por la gripe: individuos con afecciones médicas crónicas específicas, mujeres embarazadas, niños de entre 6 – 59 meses, ancianos y profesionales sanitarios⁶⁴.

Varios países europeos han publicado guías para el manejo de infecciones de las vías inferiores y neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en adultos, además de las guías consensuadas publicadas por un grupo de trabajo conjunto de la Sociedad Respiratoria Europea (ERS) y la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID)⁶. Las guías distinguen entre tos (o bronquitis aguda) y neumonía. Se debe medir la PCR si tras la evaluación clínica no se realiza un diagnóstico de neumonía y no queda claro si se debe prescribir o no antibióticos. El uso de antibióticos está recomendado en pacientes con un diagnóstico de neumonía y en aquellos con infecciones de vías altas con factores de riesgo de complicaciones (como comorbilidades), pero no en otros pacientes con menor malestar, incluyendo aquellos con bronquitis aguda.

Las infecciones agudas de las vías inferiores lo constituyen un amplio grupo de enfermedades, que incluyen la bronquitis aguda, neumonía y exacerbaciones de EPOC. En atención primaria, puede ser difícil diferenciar entre esas afecciones sin hacer muchas pruebas diagnósticas adicionales debido a un solapamiento significativo en los síntomas que presentan. Como se ha dicho, los pacientes pueden acudir con tos, producción de esputo, disnea, taquipnea, fiebre, malestar/dolor en el pecho, sibilancia y anomalías en la auscultación⁶. Los informes indican que alrededor de 5 – 12 % de los pacientes que acuden a atención primaria con síntomas de infecciones de vías bajas son diagnosticados con NAC y entre el 22 – 42 % de esos pacientes son ingresados en el hospital⁸⁹. La guía del Colegio Holandés de Médicos Generalistas (NHG) recomienda el uso de los niveles de PCR para ayudar a decidir sobre la prescripción de antibióticos en pacientes que acuden con signos y síntomas de neumonía y en aquellos pacientes con tos aguda que tienen otros factores de riesgo de complicaciones debido a su edad (< 3 meses y > 75 años) o comorbilidades relevantes. Un estudio observacional prospectivo evaluó el uso de la determinación de POCT de la PCR siguiendo esas guías y observó que las diferencias en los niveles de prescripción de antibióticos entre los médicos eran más obvios en pacientes que presentaban niveles de PCR entre 20 y 100 mg/L. La mayor parte de los médicos de atención primaria

seguían la guía NHG y no prescribieron antibióticos en pacientes con valores de PCR bajos (es decir, menos de 20 mg/L)⁶⁵.

Es interesante que en casos de tos aguda estudiados en 13 países de Europa, la variación en la presentación clínica de los pacientes no explica la considerable variabilidad en la prescripción de antibióticos que no está asociada con diferencias clínicas importantes en la recuperación⁶⁶. Sin acceso a la determinación de la POCT de la PCR, puede darse una "prescripción defensiva de antibióticos" a pacientes que acuden con síntomas de infecciones de las vías respiratorias inferiores, sobre todo cuando la evaluación clínica no es concluyente y no queda clara la necesidad de antibióticos. Un estudio observacional de 2015 de los Países Bajos sobre el manejo (antibiótico) de pacientes con infecciones respiratorias y cuyo cuidado estaba basado en las guías de prescripción para la otitis media aguda, el dolor de garganta agudo, la rinosinusitis o tos aguda llevó a un uso general de prescripción de antibióticos de un 30 %. De esas prescripciones, un 46 % no estaba indicado en las guías. Esa mayor prescripción relativa era mayor para dolores de garganta (incluyendo amigdalitis) y menor para dolores de oído (incluyendo otitis media aguda). El exceso de prescripción absoluto era mayor para infecciones de las vías inferiores (incluyendo bronquitis). El exceso de prescripción era más alto en pacientes con edades entre 18 y 65 años, y los médicos se veían presionados a prescribir antibióticos en pacientes que se presentaban con fiebre y molestias de más de una semana de duración⁶⁷.

Un estudio estadounidense retrospectivo de 2018 sobre la adherencia a las guías de la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (IDSA) para las pruebas y tratamiento de niños con faringitis observó que el 28 % de los antibióticos prescritos en este grupo no estaban indicados para esa afección específica⁶⁸.

La eficacia de los antibióticos en el tratamiento de adultos que acuden con infección aguda del tracto respiratorio inferior y para los que no se sospecha neumonía, fue evaluada por el consorcio GRACE en un ensayo clínico aleatorizado con grupo placebo en el que participaron 12 países europeos (n = 2.061). No se observaron pruebas claras de los beneficios del tratamiento con amoxicilina. Comparado con placebo, el uso de amoxicilina no se asoció con diferencias en la gravedad de los síntomas o en la duración de síntomas declarados como "moderadamente malos" o peores en los primeros días de infección (HR 1,06 [IC 95 %: 0,96 – 1,18]), ni en general, ni cuando se limitaba a los pacientes de 60 años o más. Aunque la presencia de síntomas nuevos o peores era menos común en el grupo con amoxicilina (15,9 % frente a 19,3 %, $p = 0,043$), el NNT fue alto (30) y similar al NNH (21)⁵⁹. Se observaron resultados parecidos en la revisión realizada por la Colaboración Cochrane y actualizada en 2017 que se centraba en la eficacia

de los antibióticos en el tratamiento de bronquitis aguda⁵². En muchos casos, el uso de antibióticos no será beneficioso para la recuperación de los pacientes y les expone a potenciales efectos secundarios.

Dada la preocupación sobre las persistentes altas cifras de prescripción inapropiada, se han desarrollado indicadores de calidad para identificar los índices de prescripción de antibióticos aceptables para varias infecciones respiratorias en atención primaria. El estudio ESAC obtuvo opiniones de 40 expertos de 25 países sobre 7 dimensiones para tres indicadores de calidad (porcentaje de prescripción antibiótica, antibióticos recomendados y uso de quinolonas)⁶⁹. Las proporciones de prescripción de antibióticos recomendados estaban entre 0 y 20 % para varias infecciones de las vías superiores, y entre 90 y 100 % para NAC. Un estudio similar en el Reino Unido que obtuvo la opinión de 14 expertos académicos en el Reino Unido y validó las estimaciones a través de una encuesta online a 43 prescriptores en activo en atención primaria observó en general índices de prescripción de antibióticos ideales o aceptables²⁷.

Población diana

Pacientes atendidos en atención primaria de salud por infección de tracto respiratorio. No obstante, el tamaño de la población objeto es difícil de estimar para esta intervención.

Epidemiología de las infecciones respiratorias en los centros de atención primaria de la Unión Europea

No se han identificado estudios internacionales que informen de datos a escala europea para pacientes que acuden con infecciones respiratorias a atención primaria. El estudio de la Carga Global de las Enfermedades aporta datos internacionales sobre infecciones respiratorias, pero estos no incluyen tasas de incidencia exclusivas para atención primaria.

En ausencia de datos epidemiológicos similares (limitados a pacientes que acuden a atención primaria), los datos mencionados en esta sección se basan principalmente en estudios publicados o datos de vigilancia de un número limitado de países europeos, sobre todo de los Países Bajos y Reino Unido, para los que se pudieron identificar estudios a gran escala de datos de atención primaria.

Las estimaciones de la Segunda Encuesta Nacional Holandesa de la Medicina General (2000 – 2002)⁷⁰ observan que el 15 % de todas las visitas en atención primaria están relacionados con enfermedades de las vías aéreas. En total, el 4,2 % de aquellos que acuden a atención primaria fueron diagnosticados de una infección respiratoria con una tasa de incidencia de 144 por cada 1.000 personas-año. De media, las infecciones de las vías superiores e inferiores representaban 100 y 44 consultas al médico de familia respectivamente por cada 1.000 personas-año. Si se añaden los signos y síntomas a las cifras totales de incidencia, el número de consultas al médico de atención primaria por infecciones respiratorias era de 215 por 1.000 personas-año. La edad media de los pacientes que acudían al médico con al menos un episodio de infección respiratoria era de 31 años (rango de 0 a 105) siendo el 44 % varones. Un subconjunto de pacientes tuvieron por lo menos tres episodios de infección respiratoria diagnosticado por el médico (42 por cada 1.000 pacientes) en un año. La incidencia de infecciones de las vías superiores era significativamente más alta entre niños menores de 5 años que en otros grupos de edad (392 por 1.000 niños-año; RR: 4,9 (IC 95 %: 4,8 – 5,0)), y con la excepción de otitis media aguda (15 frente a 16/1.000; RR: 0,9, (IC 95 %: 0,85 – 0,95)), las incidencias eran mayores entre mujeres que entre hombres (103 frente a 74 por 1.000; RR: 1,4 (IC 95 %: 1,35 – 1,45)). Entre los pacientes que acudían a atención primaria, las infecciones de vías respiratorias superiores más comúnmente diagnosticadas eran rinitis, sinusitis aguda, otitis media aguda y amigdalitis aguda, con tasas de incidencia de 51, 22,7, 15,6 y 10,2 por 1.000 personas-año respectivamente. Se observó una asociación en forma de U entre la edad y las infecciones de las vías inferiores, con una mayor incidencia en niños de 0 a 4 años (78 por 1.000) y en adultos de 75 años y más (70 por 1.000) comparado con las otras edades (23 por 1.000). La asociación en forma de U también era evidente cuando se limitaba a los diagnósticos de neumonía, con niveles de incidencia de 16,6 y 21,6/1.000 para las edades de 0 – 4 y adultos de 74 años y más, respectivamente. La incidencia tanto de infecciones de las vías superiores e inferiores era significativamente mayor en pacientes con enfermedad pulmonar crónica (209/1.000 [RR: 1,5] y 156/1.000 personas año [RR 5,2], respectivamente), comparado con la población total de pacientes. También se observó que las infecciones de las vías respiratorias inferiores eran más comunes en pacientes con diabetes mellitus (RR: 2,2) y enfermedad cardiovascular (RR: 2,2)⁷⁰.

Usando información de la base de datos británica *General Practice Research Database* que, ha sido muy utilizada para la investigación fármaco-epidemiológica, Millett *et al.* estimaron la incidencia de infecciones de las vías inferiores y neumonías extrahospitalares entre adultos de mayor edad (> 65 años) en un estudio de 14 años de duración (1997 – 2011). La incidencia bruta general de infecciones de las vías inferiores en atención primaria era

de 122,93 episodios/1.000 personas-año. La incidencia aumentó en los pacientes con mayor edad desde 92,21 episodios/1.000 personas-año (65 – 69 años) a 187,91 episodios/1.000 personas-año (85 – 89 años), y fue más alta entre varones que mujeres. La incidencia también era más alta en pacientes con historial de EPOC. La incidencia general de NAC era de 7,99/1.000 personas-año, mayor entre varones que mujeres, y se observó que aumentaba significativamente con el aumento de edad (de 2,81 a 21,81 episodios/1.000 personas año en aquellos con edades entre 65 – 69 y 85 – 89, respectivamente)⁷¹.

La carga sustancial asociada con las infecciones respiratorias también se confirma en un estudio más reciente de incidencia de enfermedades respiratorias y contagiosas de una red de centros centinelas de atención primaria en Inglaterra. Las incidencias medias semanales de 2014 – 2015 para el resfriado común, otitis media aguda, neumonía y enfermedades gripales era de 105,09, 25,95, 2,48, y 9,77 casos por 100.000 personas respectivamente, y había evidencias de variación estacional para las 4 afecciones. Se volvió a observar la asociación en forma de U para la neumonía: tras controlar otros factores, un análisis de regresión logística multivariante observó que comparado con los de edades entre 0 – 4, las probabilidades de neumonía eran significativamente menores para las edades de 5 a 24 (OR: 0,33) y de 25 a 49 (OR: 0,57) y la incidencia más alta era para las personas de 75 años o más (OR: 6,37)⁷².

Una serie de infecciones respiratorias pueden prevenirse con vacunas, y es la variación en la política de vacunación y en el acceso y aceptación de vacunas lo que contribuye a las diferencias en la carga de la enfermedad. Recordemos que la gripe estacional es una enfermedad prevenible con vacuna y las vacunas anuales contra la misma siguen siendo la estrategia más eficaz de prevención de gripes graves. Sin embargo, la carga sustancial asociada con la gripe en atención primaria también es evidente en un estudio que usa datos del *Clinical Practice Research Datalink* (CPDR) británico y de vigilancia que hacía un seguimiento de las visitas a atención primaria por enfermedades respiratorias, otitis media y de la prescripción de antibióticos atribuible a la gripe durante 14 temporadas (1995 – 2009). Las estimaciones estacionales medias de visitas a atención primaria atribuible a la gripe fue de 857.996 que corresponde a un 1,5 % de la población total, con gran variabilidad inter-estacional. En una estación media, el 2,4 % de los menores de 5 años y el 1,3 % de los de ≥75 años acudieron a su médico de familia por problemas respiratorios atribuibles a la gripe A, mientras que 0,5 % y 0,1 % respectivamente tuvieron episodios relacionados con gripe B. Cabe destacar que se estima que a las dos terceras partes de las visitas al médico de familia por gripe se les prescribió antibióticos⁷³.

Como se menciona, no se han identificado estudios internacionales a gran escala que informen de datos a nivel europeo para pacientes que acuden con infecciones respiratorias a atención primaria. No obstante, un estudio observacional retrospectivo de las bases de datos de atención primaria de Bélgica, Países Bajos y Suecia mostró el número de consultas para siete infecciones agudas (infecciones de vías respiratorias superiores, sinusitis, amigdalitis, otitis media, bronquitis, neumonía y cistitis) en 2012 y el número de recetas de antibióticos que correspondían a esos diagnósticos. Para los 6 diagnósticos de infecciones respiratorias aquí estudiados, las incidencias de consulta fueron 162, 173 y 296 por 1.000 pacientes registrados por año en Suecia, Países Bajos y Bélgica respectivamente. El número de visitas por infecciones respiratorias de vías altas y bronquitis fue el doble en Bélgica que en los Países Bajos y Suecia. En los Países Bajos, el número de visitas por sinusitis fue más alto que en los otros países, mientras que el número de consultas por amigdalitis en Suecia era el doble que el de Países Bajos. La alta incidencia en las consultas en atención primaria de salud estaba asociada con índices de prescripción de antibiótico también altos. Los médicos de Países Bajos y Suecia recetaban menos antibióticos para infecciones respiratorias que los de Bélgica⁷⁴.

Aunque se han recogido datos sobre las visitas a atención primaria por enfermedades parecidas a la gripe en varios países, dados los índices variados de definiciones nacionales, las diferencias en las conductas de visita, la cobertura de vacunas y a las visitas al médico obligatorias para pedir bajas laborales o escolares, los índices de visitas estimados difieren entre países. Un estudio comunitario amplio de cohorte sobre la gripe en Reino Unido, el *Flu Watch*, que ha sido utilizado por la Red de Vigilancia de la Gripe Europea (EISN) para estimar la carga de la gripe en Europa, informó sobre las estimaciones por grupo de edad específico y los índices generales estimados de gripe sintomática. Se hizo un seguimiento de la gripe estacional y pandémica en cinco cohortes sucesivas (Inglaterra 2006 – 2011). La proporción de enfermedades resultantes en por lo menos una visita al médico era de 11,6 %, 15,3 % y 21 % para aquellos con cualquier enfermedad respiratoria, enfermedad tipo gripe con o sin fiebre confirmada, respectivamente⁷⁵.

Descripción y uso de la tecnología

Características de las pruebas de la determinación de la proteína C-reactiva (PCR) a la cabecera del paciente

Los resultados de una prueba informan sobre el diagnóstico y las decisiones de tratamiento que afectan la salud. Tradicionalmente, esas pruebas se realizan en laboratorios con sistemas que garantizan que los resultados obtenidos son comparables entre sí y tienen una calidad constante. Los desarrollos tecnológicos permiten que algunas pruebas puedan realizarse cerca o en el lugar donde se encuentra el paciente en el momento de la consulta. Referidos como pruebas a la cabecera del paciente según la normativa (UE) 2017/746 sobre productos sanitarios de diagnóstico *in vitro* (IVDR) o más conocidas como pruebas de laboratorio en el punto de atención (POCT), su objetivo es proporcionar resultados de pruebas de la manera más rápida y accesible para dar una atención informada al paciente que se puede conseguir en entornos de laboratorio⁷⁶. Por cuestiones de coherencia se usará el término POCT en esta evaluación de la eficacia relativa.

Esta evaluación se limita al uso de POCT de la PCR en pacientes que presentan síntomas de IRA en centros de atención primaria. En el caso de POCT de la PCR, el objetivo de esta prueba es ayudar al médico a evaluar la posibilidad de que se trate de una infección bacteriana grave en vez de una infección bacteriana moderada o de una infección vírica, ayudando a decidir sobre si prescribir o no antibióticos.

La PCR es una de las proteínas de fase aguda producida en el hígado inducida por citoquinas. Son varias las citoquinas que pueden estar involucradas en dicho estímulo cuyo nivel aumenta como respuesta general no específica a varios desencadenantes inflamatorios e infecciosos⁷⁷⁻⁸¹. La PCR se combina con polisacáridos bacterianos o fosfolípidos liberados del tejido dañado para convertirse en un activador del sistema del complemento. En personas sanas, los niveles de PCR en suero o plasma están por debajo de 5 mg/L⁸²⁻⁸⁴. Puede producirse un aumento rápido de la PCR unas seis horas después de un estímulo inflamatorio agudo, con valores de la PCR que pueden subir hasta 20-500 mg/L tras 48 horas^{85,86}. Unos niveles de PCR altos pueden estar asociados con cambios patológicos. Una prueba de la PCR proporciona información para el diagnóstico, tratamiento y monitorización de enfermedades infecciosas e inflamatorias^{77,81,85,86}. Concentraciones elevadas de la PCR en suero a menudo se deben a infecciones bacterianas, mientras que aumentos más moderados se observan en casos de

infección vírica⁸⁷. Por lo tanto, si se usa en combinación con el juicio clínico, la POCT de la PCR puede ayudar al médico a descartar infecciones bacterianas graves y de esa forma apoyar la decisión de no prescribir antibiótico a aquellos que probablemente no se beneficiarían del mismo.

Hasta el momento se han identificado e incluido quince dispositivos de POCT de la PCR en la evaluación de la eficacia relativa durante la fase de especificación. En general, se pueden dividir en dos categorías:

- Dispositivos cuantitativos (aparatos que contienen un kit de prueba y el analizador).
- Dispositivos semi-cuantitativos (aparatos que contienen tiras, tiras reactivas, o dispositivos desechables).

La Tabla 2 proporciona una visión general de las dos categorías de POCT de la PCR, incluyendo su mecanismo de acción, similitudes y diferencias.

Tabla 2. Visión general de los dispositivos POCT de la PCR cuantitativos y semi-cuantitativos disponibles en el mercado			
Tipo de dispositivo	Mecanismo de acción	Similitudes	Diferencias
Kit de prueba cuantitativo e instrumento de análisis	Análisis usando: medición de inmunoturbidimetría usando muestras de sangre del dedo, sangre entera, suero o plasma (n = 6). Pruebas de inmunoquímica de fase sólida (o inmunométricas) (n = 2). Inmunoensayo de fluorescencia (n = 2) inmunoensayo no competitivo de fase sólida (n = 1). Inmunoensayo multi-método con dianas hematológicas y de química clínica (n = 1)	Todas las pruebas: • Tienen marcado CE • Pueden detectar si los niveles de PCR son demasiado altos o bajos en la muestra de sangre • Usan volúmenes relativamente pequeños (2.5 a 20 µL de sangre capilar) • El tiempo de espera para obtener el resultado no es superior a 15 min	Las 12 pruebas requieren un analizador Resultado de la PCR cuantitativo El tiempo de espera va de entre 4 a 13,5 min para los 12 analizadores Rango analítico: 0,5 mg/L a 400 mg/L con todas las tecnologías, cubriendo de 8 a 160 mg/L Se pueden hacer más pruebas POCT con todos los analizadores
Tiras de pruebas semi-cuantitativas, tiras reactivas o ensayos de un uso desechables	Tira de ensayo inmunocromatográfico para PCR (n = 2). Inmunoensayo de flujo lateral usando muestras directas de tecnología de microfiltración (n = 1)		Las pruebas no requieren analizador Resultado semi-cuantitativo clasificado como bajo, medio o alto para las tiras y bajo o alto para los desechables El tiempo de espera varía entre 7,5 a 15 mins para los 3 analizadores Rango analítico de la PCR en bandas para test semicuantitativo: 0 – >80mg/L para tiras y ≥ 20 mg/L para dispositivos desechables de uso único Un dispositivo también analiza biomarcador MxA
Abreviaturas: n = número de pruebas con el mecanismo de acción especificado			

Las pruebas cuantitativas requieren una pequeña cantidad de sangre, plasma o suero. Los resultados se expresan en miligramos/litro (mg/L) que indican la recomendación de tratamiento con antibióticos cuando el resultado de PCR está por encima de un nivel específico. Algunos dispositivos de análisis pueden usarse para otros ensayos además de la PCR, por ejemplo, ensayos inmunoquímicos de sangre oculta en heces, albumina en orina, hemoglobina glicosilada, relación de albumina/creatinina en orina, niveles de dímero D, lipoproteína A, leucocitos totales, leucocitos, hematocritos y hemoglobina.

Las pruebas semi-cuantitativas no requieren analizador. Se aplica una pequeña cantidad de sangre capilar directamente en la tira de prueba, o se mezcla con disolución amortiguadora para las tiras reactivas, y proporcionan una indicación de si el paciente tiene un nivel de PCR bajo, medio o elevado. Para un dispositivo en particular, la prueba de la PCR se usa en combinación con un biomarcador viral (es decir, proteína A de resistencia a mixovirus (MxA) en la prueba FebriDx[®]), para dar información adicional sobre la etiología probable (bacteriana o vírica) de la infección⁸⁰.

En el Anexo 2 se proporcionan las características de los 15 dispositivos POCT de la PCR comercializados en Europa relevantes para esta evaluación en su versión original. Los datos para rellenar esta tabla fueron recogidos de los fabricantes y de una revisión bibliográfica realizada en este proceso de evaluación. Se obtuvieron más datos de reuniones sobre innovación en tecnología médica de tres de los dispositivos POCT de la PCR: Alere Afinion[™] CRP, QuikRead go[®] y FebriDx[®] realizados por NICE en el Reino Unido⁷⁸⁻⁸⁰.

Las guías clínicas locales, nacionales e internacionales describen cómo se puede usar POCT de la PCR para ayudar en las decisiones de prescripción en atención primaria. Por ejemplo, en el Reino Unido, la guía NICE para el diagnóstico y manejo de la neumonía en adultos⁸⁸ recomienda:

- El uso de POCT de la PCR cuando no está claro si se deben recetar antibióticos tras la evaluación clínica.
- No ofrecer de forma rutinaria antibióticos si la concentración de PCR es menor de 20 mg/L.
- Considerar recetar antibióticos para un uso posterior (receta para que se usen más adelante si los síntomas empeoran) si la concentración de PCR está entre 20 mg/L y 100 mg/L.
- Ofrecer antibióticos si la concentración de PCR es mayor de 100 mg/L.

Cabe señalar que los dispositivos semi-cuantitativos reducirán las opciones de umbrales de PCR disponibles como guías a puntos de corte de la PCR más altos.

La prueba POCT de la PCR puede usarse junto con la información proveniente de la anamnesis, o con la información clínica procedente de otros biomarcadores, además de la atención convencional para ayudar al médico a diferenciar entre etiología bacteriana o vírica, y de esa forma, apoyarle en la decisión de prescripción de antibióticos. Para que la administración de POCT de la PCR sea más beneficiosa en entornos de atención primaria, debe proporcionar resultados a tiempo en unos pocos minutos, para que esté disponible dentro del tiempo asignado a la consulta.

Indicaciones y marcados CE

En el Anexo 3 aparece un resumen del estado regulatorio de los dispositivos POCT de la PCR identificados en su versión original. Orion Diagnostica fue la primera en lanzar un sistema POCT de la PCR totalmente cuantitativo (QuikRead®) en 1993. Este dispositivo original fue seguido por dispositivos cuantitativos más modernos de Orion Diagnostica y por otros dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* de otros fabricantes. Las pruebas están indicadas para establecer cuantitativamente el valor de PCR en sangre, suero o plasma. La medición de la PCR nos da información para la detección y evaluación de infecciones, lesiones tisulares, trastornos inflamatorios y enfermedades asociadas. Esas pruebas tienen el marcado CE de acuerdo con la Directiva IVD (98/79/EC) y están clasificados como categoría general de diagnóstico *in vitro*. El proceso de marcado CE para esta categoría de dispositivos implica que el fabricante declare que el dispositivo está en conformidad con la Directiva IVD. Las tiras de prueba de la PCR semi-cuantitativas Actim® y Cleartest®, también tienen el marcado CE de acuerdo con la directiva IVD.

La primera prueba conjunta semi-cuantitativa de la PCR y del biomarcador vírico recibió el marcado CE en septiembre de 2014. FebriDx® es un inmunoensayo *in vitro* rápido, con marcado CE, para la medición semi-cuantitativa de la PCR y la medición cualitativa de proteína A de resistencia a mixovirus (MxA) en la sangre periférica. Se ha desarrollado una versión actualizada que incluye una lanceta de seguridad integrada todo en uno, un sistema calibrado de recogida y transferencia de sangre, y un mecanismo de entrega amortiguada con un botón integrado para evitar errores del usuario y mejorar el desempeño de la prueba.

Todos estos dispositivos médicos IVD están fabricados para su uso por profesionales sanitarios. El sistema de la PCR está indicado para el uso en pacientes cuando no está claro si se deben prescribir antibióticos tras la exploración clínica.

Todos los dispositivos POCT de la PCR están sujetos al Reglamento (UE) 2017/746 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* (IVDR) de la UE, que entró en vigor a finales de mayo de 2017⁷⁶.

Objetivos de la POCT de la PCR

El objetivo de la POCT de la PCR es doble, por un lado proporcionar resultados de la PCR fiables que permitan a los médicos diferenciar entre infecciones respiratorias moderadas o graves y por otro descartar infecciones bacterianas graves cuando no les queda claro si es necesario indicar antibióticos basados únicamente en la evaluación clínica. El médico decide si indica o no tratamiento con antibióticos con base en las guías de diagnóstico, tratamiento y en los resultados de la PCR.

Por lo tanto, la tecnología debe influenciar moderando la necesidad del médico de indicar antibióticos de manera inmediata. Los resultados de la prueba deberían estar disponibles en unos minutos, durante la consulta del paciente, para ayudar en la toma de decisiones inmediata sobre el tratamiento en centros de atención primaria, eliminando la necesidad de esperar los resultados del laboratorio (que con frecuencia tardan horas o incluso días), acelerando la derivación del paciente a atención especializada en caso que fuese necesario. Al ayudar a los médicos en la toma de decisiones inmediata, el objetivo de la tecnología es mejorar la seguridad del paciente y el cumplimiento de las guías clínicas para el manejo de infecciones respiratorias, al igual que mejorar la satisfacción del médico y el paciente. Se ha observado que la prueba POCT de la PCR realizada durante la consulta del paciente mejora la satisfacción del paciente y su entendimiento de cuándo son necesarios o no los antibióticos⁸⁹.

El debate sobre la precisión de las pruebas POCT y su efecto en la prescripción de antibióticos sigue aún en cuestión. Algunos estudios han observado que el desempeño analítico de las POCT es comparable a las pruebas de laboratorio, mientras que otros han observado que algunos equipos son más exactos y precisos que otros^{90,91}. La capacidad de los POCT de la PCR de ayudar a diagnosticar una infección respiratoria bacteriana grave no está clara por el momento. Algunos estudios afirman que es útil en atención primaria⁹², mientras que otros afirman que tienen una utilidad limitada⁹³. El efecto consiguiente de la POCT de la PCR en la prescripción de antibióticos ha mostrado resultados contradictorios, con algunos estudios que afirman que reduce la prescripción de antibióticos^{5,94}, mientras que otros observan que tiene poco efecto^{92,95} o que incluso puede llevar a un mayor uso de antibióticos⁹⁶ y de tasas de hospitalización⁵. La POCT de la

PCR puede producir falsos positivos al igual que falsos negativos, con la posibilidad de un tratamiento deficiente o excesivo de las infecciones respiratorias⁵. Por otro lado, hay que tener en cuenta que algunos fármacos frecuentemente utilizados (como hipolipemiantes, iECAs, ARAII, anti-diabéticos, antiinflamatorios y antiagregantes plaquetarios y antagonistas beta-adrenérgicos) reducen los niveles de PCR, y deberían tenerse en cuenta durante la consulta del paciente, ya que un resultado bajo de PCR puede conllevar el riesgo de una elección de tratamiento errónea por parte del médico⁹⁷. Tratar en exceso puede llevar a reacciones adversas evitables a los antibióticos y contribuir a la resistencia a los antimicrobianos, mientras que un tratamiento deficitario debido a no prescribir a tiempo antibióticos puede potencialmente llevar a una mayor morbilidad o mortalidad.

La seguridad, eficacia y la precisión de la prueba de diagnóstico POCT de la PCR en pacientes que presentan IRA al igual que el desempeño analítico de las pruebas con marcado CE disponibles en el mercado serán evaluadas en profundidad en el apartado de seguridad y eficacia de este informe.

La indicación de POCT de la PCR en pacientes con infecciones respiratorias de las vías inferiores (IVRI) se ha incluido en las guías del Reino Unido, Noruega, Suecia, Países Bajos, Alemania, Suiza, República Checa y Estonia para determinar la gravedad de la infección y guiar en la prescripción de antibióticos^{88,98}. Los pioneros en adoptar esta tecnología fueron los Países Bajos y los países escandinavos⁹⁰. Las guías NICE del Reino Unido para el diagnóstico y manejo de la neumonía en adultos (2014) han emitido una recomendación no obligatoria de que se considere el uso de POCT de la PCR en personas con síntomas de IVRI si el diagnóstico no es claro tras la evaluación clínica, y que se deberá prescribir antibióticos basándose en el resultado de la prueba.

En muchos países europeos, la sanidad se gestiona basada en presupuesto y no en reembolso. Esos países no parecen proporcionar reembolso directo por el uso de POCT de la PCR en atención primaria. La estimación de reembolso por prueba se realizó con datos proporcionados por uno de los cinco fabricantes que participó en la evaluación de la eficacia relativa y de los datos compartidos por los socios de WP4 del país involucrado. En el Anexo 4, aparece un resumen de las recomendaciones y fases de implantación de POCT de la PCR en Europa en su versión original sin modificaciones. En España su uso no está generalizado.

Ámbito de aplicación de la POCT de la PCR

Los dispositivos mencionados de POCT de la PCR están diseñados para su utilización por profesionales sanitarios y son adecuados para su uso en atención primaria. Se sugiere el uso de POCT de la PCR en pacientes que presentan síntomas de IRA y cuando la evaluación clínica sobre el tipo de infección (bacteriana o vírica) no sea concluyente, y si no está claro si prescribir antibióticos. Dependiendo de las guías clínicas o de la vía de atención, la prueba puede ser administrada por el médico, el enfermero, el auxiliar clínico o farmacéutico⁹⁹. Los analizadores de POCT de la PCR disponibles en el mercado y para su uso en atención primaria varían en tamaño y peso (de 1 kg a 35 kg), algunos son portátiles y pueden llevarse fácilmente de un lugar a otro, por ejemplo, si un médico da asistencia en varios centros, incluyendo clínicas de urgencias o centros de atención de larga duración. No obstante, cabe destacar que el traslado continuo de los instrumentos puede afectar su desempeño analítico.

Recursos necesarios para implantar POCT de la PCR en atención primaria

El tipo de equipo necesario para realizar POCT de la PCR en atención primaria depende de si la tecnología que se adopta es una prueba cuantitativa (es decir, ensayo con analizador) o semi-cuantitativa (es decir, tiras o dispositivo desechable). Las características de las tecnologías con marcado CE identificadas en esta evaluación aparecen en el Anexo 2.

Para algunas marcas de POCT de la PCR, puede ser necesario un analizador y sistema de vial de ensayo, escáneres e impresoras de código de barras para facilitar la transferencia de información sobre el número de lote del vial de ensayo a la historia de salud digital del paciente. La posibilidad de escanear o cargar directamente los resultados en el historial clínico y en el sistema de gestión de información del laboratorio, puede ser útil cuando se considera una implantación a gran escala de esta tecnología en un sistema sanitario.

Se necesitan lancetas y bastones capilares para la toma de muestra de sangre capilar en todas las casos, excepto para FebriDx, que tiene una lanceta ya integrada y capilar en su dispositivo desechable de un solo uso.

Cuando se proporcionan pruebas POCT, se necesita un lugar apropiado para la toma de muestras, almacenamiento de instrumentos (si los hubiese), eliminación segura de objetos punzantes o residuos clínicos, y para garantizar que los consumibles como los kits de pruebas y los reactivos se almacenen en las condiciones requeridas descritas por el fabricante. Las normativas aplicables

incluyen el Reglamento 2014 de la Unión Europea (Prevención de las lesiones causadas por instrumentos punzantes en el sector sanitario)³³.

Es necesario refrigerar los kits de prueba entre 2 – 8 °C para algunos de los ensayos estudiados, y se especifica que los kits deben estar a temperatura ambiente antes de usarlos. Los criterios específicos de almacenamiento de cada dispositivo aparecen en el Anexo 2.

Dada la necesidad de tomar una muestra de sangre, suero o plasma, hay que aplicar las guías de control y prevención de infecciones nacionales y locales para minimizar el riesgo de que un paciente contraiga una infección evitable relacionada con la atención sanitaria y para proteger al personal de contraer una infección en el puesto de trabajo. Deben utilizarse guantes desechables en todas las actividades que comporten riesgo de exposición a sangre o fluidos corporales. Deben cumplirse las normativas oficiales habituales para eliminar las muestras y otros materiales de las pruebas. Los consumibles como las lancetas, tiras desechables, cartuchos, muestras de los pacientes, y todas las cubetas, capilares y émbolos utilizados para el análisis deben manejarse y eliminarse como si se tratase de residuos potencialmente infecciosos (o biológicos peligrosos). Se deben usar recipientes para los residuos de un tamaño y volumen apropiado para albergar los residuos generados, incluyendo contenedores para objetos punzantes si es necesario. Si se utilizan de acuerdo con las buenas prácticas de laboratorio, buena higiene laboral y siguiendo las instrucciones de uso, los reactivos suministrados con estas pruebas no deberían ser nocivos para la salud. Algunos de los ensayos minimizan la exposición a los reactivos ya que usan cartuchos todo en uno (con los reactivos incluidos) mientras que un analizador (AQT90) usa un sistema de muestras cerrado para la mezcla de reactivos.

Los profesionales sanitarios necesitarán una formación básica en el uso de POCT de la PCR en atención primaria. El nivel de formación necesario dependerá de si la tecnología adoptada es una prueba cuantitativa (es decir, ensayo con analizador) o semi-cuantitativa (tiras de prueba, tiras reactivas o dispositivos desechables de un solo uso). Es necesaria la formación en manejo preanalítico, incluyendo calibración de máquinas para las pruebas cuantitativas, y la formación sobre interpretación de las pruebas tanto para pruebas cuantitativas como semi-cuantitativas. En el Anexo 2 aparecen detallados los aspectos prácticos de la utilización de las pruebas disponibles y el nivel de apoyo en formación que ponen a disposición los fabricantes. Además, puede que sea necesario el apoyo de los laboratorios para proporcionar asesoramiento sobre la garantía de calidad, el control de calidad externo y la formación además de la proporcionado por el fabricante.

En algunos países, hay guías nacionales para la implantación de POCT en atención primaria que especifican los requisitos de formación del personal para el uso de POCT. Por ejemplo, las guías para la gestión segura y eficaz y el uso de pruebas a la cabecera del paciente en atención primaria y comunitaria en Irlanda (2009)¹⁰⁰, establecen que:

"Es obligatorio que todo el personal que realice POCT tenga formación y sea competente en el uso de esas pruebas. La formación puede ser realizada por el fabricante o el representante autorizado. Las organizaciones profesionales relevantes también pueden proporcionar formación sobre algunas tareas. Es importante acordar el detalle y nivel de la formación proporcionada por el fabricante o su representante en el momento de compra de la prueba POCT y asegurarse de que la formación se ha completado y ha quedado registrada antes de implantar el servicio de POCT. Los registros de formación se mantendrán en los lugares donde se realicen las pruebas. Caso sea necesario, se designarán formadores que recibirán formación adicional. La competencia de la persona que realice el POCT debería evaluarse de forma continua, ofreciendo formación adicional caso sea necesario. Debe implantarse un plan de formación que debe incluir los siguientes elementos:

- *Instrucciones sobre prácticas laborales seguras.*
- *Principios de funcionamiento del dispositivo.*
- *Revisión de las instrucciones de uso del fabricante, limitaciones del dispositivo, interferencias.*
- *Revisión y comprensión de los mensajes de error, interpretación y respuestas apropiadas.*
- *Calibración y requisitos de control de calidad, incluyendo límites aceptables, registro necesario y acciones requeridas para los resultados fallidos.*
- *Preparación del paciente, recogida de muestras y manejo de acuerdo con los requisitos establecidos por el fabricante y las normativas de salud y seguridad.*
- *Interpretación y registro de los resultados del paciente y derivación correcta del paciente y seguimiento.*
- *Formación de personal nuevo y formación actualizada para los proveedores del servicio".*

También puede haber requisitos en las políticas de sanidad que incluyan formación en comunicación y/o sesiones educativas para los médicos y pacientes sobre la relación entre la prescripción de antibióticos y la resistencia antimicrobiana.

Si no se ha usado antes POCT en los centros de atención primaria, puede que sea necesario evaluar el flujo de trabajo en el lugar de las pruebas (es decir,

quién realizará las pruebas e informará de los resultados al paciente). Para las pruebas cuantitativas, el número de analizadores requeridos dependerá del número de personas que realizan la prueba y de la disposición física de la clínica.

Con frecuencia, es obligatorio e importante la acreditación independiente por parte de los laboratorios patológicos como parte del proceso de garantía de calidad. La Organización Internacional de Normalización (ISO) ha desarrollado normas internacionales de POCT, la ISO 22870: 2016¹⁰¹. Donde menciona los requisitos específicos que aplican a las POCT y debe usarse como complementaria a la ISO 15189: 2012 sobre laboratorios clínicos, requisitos particulares para la calidad y la competencia. La norma ISO 22870 especifica los requisitos para la competencia y calidad de las POCT realizadas en hospitales, clínicas y centros sanitarios que dan cuidados ambulatorios. Excluye las pruebas que se hace independientemente el paciente en casa o en entornos comunitarios.

En algunos países las guías nacionales recomiendan que todo servicio de POCT en la atención primaria cumpla la norma ISO^{100,102}. Estas guías pueden recomendar que cualquier lugar que proporcione servicios POCT realice un procedimiento de acreditación apropiado para proporcionar garantía de la validez de los resultados a la cabecera del paciente, teniendo en cuenta el contexto clínico y la seguridad del paciente¹⁰². Existen organizaciones que proporcionan garantía de calidad externa como por ejemplo SKUP (www.skup.org), una cooperación escandinava entre agencias de Dinamarca, Noruega y Suecia para evaluar el equipo de laboratorio a la cabecera del paciente, y que publica evaluaciones independientes del desempeño analítico del equipo de POCT de la PCR; o también Weqas en Gales (www.weqas.com), que está apoyando el despliegue de POCT de la PCR para informar sobre la prescripción de antibióticos en Gales.

Discusión sobre la descripción de la tecnología

Los dispositivos POCT de la PCR están indicados para establecer cuantitativamente el valor de PCR en sangre humana, suero y plasma. La medición de la PCR nos da información para la detección y evaluación de infecciones, lesiones tisulares, trastornos inflamatorios y enfermedades asociadas.

El objetivo de la tecnología POCT de la PCR es proporcionar resultados fiables que permitan a los médicos diferenciar entre infecciones respiratorias moderadas o graves y a descartar infecciones bacterianas graves cuando no les queda claro si es necesario prescribir antibióticos basándose únicamente en la evaluación clínica. Por tanto, se espera que la prueba se utilice como herramienta de descarte y que tenga un efecto moderador en la prescripción de antibióticos.

La POCT de la PCR puede usarse en combinación con información, educación y/o pruebas de otros biomarcadores además de la atención convencional, para ayudar a los médicos a diferenciar entre etiología vírica o bacteriana, y por lo tanto, para ayudar en la prescripción de antibióticos. Se ha propuesto que el uso de POCT de la PCR mejora la seguridad del paciente y el cumplimiento de las guías de práctica clínica, al igual que la satisfacción del paciente y médico. No obstante, existe el riesgo de que la POCT de la PCR pueda producir falsos positivos al igual que falsos negativos, con la posibilidad de que haya un tratamiento excesivo o deficiente de las infecciones respiratorias. Tratar en exceso puede llevar a reacciones adversas a los antibióticos, mientras que aquellos pacientes que reciben un tratamiento deficiente corren el riesgo potencial de mayores índices de morbilidad o mortalidad.

Se han identificado quince dispositivos POCT de la PCR con marcado CE (es decir, dispositivos que cumplen la directiva IVD) para incluirlos en esta evaluación de la eficacia relativa. En términos generales, se pueden clasificar en dos categorías, métodos cuantitativos (es decir, analizador que usa sangre capilar o venosa) y métodos semi-cuantitativos (es decir, tiras de prueba, tiras reactivas o kits de un único uso desechables que usan sangre capilar). Esas tecnologías se diferencian en varias características, incluyendo el tamaño y portabilidad de los dispositivos analizadores, la necesidad de calibrar y grado de manejo preanalítico, el calentamiento del analizador, los tiempos de espera de resultados, y hasta qué punto cada prueba puede almacenarse en el propio dispositivo, imprimirse y/o transferirse a las historias clínicas digitales de los pacientes. Estas diferencias pueden tener un impacto en la aceptación y desempeño de los dispositivos por sus usuarios (es decir, profesionales sanitarios que no son expertos de laboratorios y que trabajan en la atención primaria), así como su uso puede tener implicaciones en la gestión y flujo de trabajo del centro.

Es necesario que haya confianza en los resultados de la PCR proporcionados por la POCT en el centro de atención primaria. Los médicos necesitan una tecnología precisa y fiable que proporcione unos resultados de PCR en los que los pacientes puedan confiar. La acreditación ISO de los centros que dispongan de POCT de la PCR soluciona dudas relacionadas con la gobernanza clínica, la gestión de riesgos, la formación del usuario, el control de calidad interno y la garantía de calidad externa de las pruebas. Varias guías nacionales en algunos países recomiendan que todo servicio POCT tenga acreditación ISO.

Al menos 18 países europeos tienen tecnología POCT de la PCR disponible para ser utilizada por los médicos en atención primaria, consultas externas o atención ambulatoria, aunque el estado y políticas de reembolso varían entre países.

Uso actual de la tecnología

La prueba POCT de la PCR en pacientes con infección respiratoria de vías bajas se ha incluido en las guías de práctica clínica de Noruega, Suecia, Países Bajos, Alemania, Suiza, República Checa, Estonia y el Reino Unido^{88,98}. Los países escandinavos en particular han sido pioneros en la adopción de esta tecnología⁹⁰. Aunque está recomendada y disponible para su uso en muchos países europeos, no hay datos fiables sobre el uso anual actual real y/o esperado de las pruebas de determinación de la PCR POCT en los diferentes países europeos, o el grado hasta el cual los médicos se adhieren a las guías clínicas sobre su uso. Un estudio transversal internacional informó del uso de pruebas POCT por parte de los médicos de atención primaria en Australia, EE.UU. y Europa (Bélgica, Países Bajos y el Reino Unido)¹⁰³. La determinación de la PCR POCT fue realizada por el 48 % de los médicos de atención primaria holandeses, en contraposición con un 3 % en Bélgica y un 15 % en el Reino Unido. En la encuesta, los médicos de Bélgica y del Reino Unido expresaron el deseo de usar las pruebas de determinación de la PCR POCT en un 75 % y 61 %, respectivamente, lo que implica un deseo más alto que su uso real. Esta demanda implícita para el acceso a las pruebas POCT de la PCR sugiere que hay una necesidad clínica en atención primaria de ayuda para la prescripción de antibióticos en la infección respiratoria. Muchos países europeos parecen no dar un reembolso directo de esta tecnología en atención primaria.

La disponibilidad de las pruebas POCT de la PCR en las consultas de atención primaria en España es excepcional. En 2008 y 2009, 281 médicos de familia españoles de 9 CC.AA. participaron en el proyecto *Happy Audit* financiado por la Comunidad Europea. En todos los países participantes, el uso de las pruebas de diagnóstico rápido (PDR), en este caso Strep A y PCR, mejoró significativamente la prescripción de antibióticos en las IRAs. En España, las mayores reducciones porcentuales se observaron en infecciones como la faringoamigdalitis, bronquitis aguda, sinusitis, gripe y el resfriado común, donde las PDR han demostrado mayor utilidad. El estudio se actualizó en 2015, con resultados que mostraron como el uso de PDR reduciría la prescripción de antibióticos en un 20 – 30 %¹⁹.

Discusión sobre el uso de la tecnología

Las infecciones respiratorias representan las infecciones más frecuentes en atención primaria. No se han identificado estudios internacionales que tuvieran datos a nivel europeo sobre la carga de estas infecciones en estos centros, por lo que las estimaciones usadas en este informe se basan principalmente en los estudios publicados y en datos de vigilancia de un número limitado de países europeos para los que hay datos a gran escala de los centros de atención primaria. Estos datos confirman la sustancial carga de enfermedad de las infecciones respiratorias, con estimaciones de que el 15 % de todas las consultas a atención primaria tienen que ver con las mismas, siendo el doble las consultas sobre infección de las vías respiratorias superiores que las del tracto inferior. Dadas las diferencias en el comportamiento de las consultas, la cobertura de vacunación o las visitas obligatorias al médico para las bajas laborales o escolares, los índices de consulta para las infecciones respiratorias pueden variar mucho entre países. Aunque el número de visitas puede variar, hay mucha homogeneidad en las guías clínicas sobre las pautas de diagnóstico y manejo de las IRAs. Las infecciones del tracto respiratorio superior son autolimitadas, con frecuencia tienen una etiología vírica, con unas recomendaciones de manejo para las no complicadas, y no exceden las duraciones esperadas, sin antibióticos o con antibióticos de uso diferido. La terapia antibiótica inmediata se suele recomendar solo en pacientes con mal estado general y para pacientes que tienen un riesgo alto de complicaciones debido a comorbilidades preexistentes. Respecto a las infecciones de las vías inferiores, también hay mucha homogeneidad en la guías sobre el diagnóstico y manejo de las mismas, sobre todo en la NAC. Los estudios sugieren que entre un 5 – 12 % de los pacientes que acuden a atención primaria con síntomas de infecciones de las vías inferiores son diagnosticados con NAC. Dadas la importante morbilidad y mortalidad asociadas con la NAC y la mayor probabilidad de etiología bacteriana, los antibióticos están recomendados en todos los pacientes con un diagnóstico clínico de neumonía y en aquellos con factores de riesgo de complicaciones (como comorbilidades). Los antibióticos no están recomendados para aquellos pacientes que poseen un mejor estado general, incluyendo aquellos con bronquitis aguda. Las guías europeas recomiendan medir la PCR tras la evaluación clínica si no se ha realizado un diagnóstico de neumonía y no queda claro si se debe prescribir antibióticos.

Los datos de vigilancia europeos indican una variación de más del triple entre países, en lo referido al consumo de antibióticos para el uso sistémico en la comunidad, con una tendencia a un mayor consumo de antibióticos en los países del sur y este de Europa. Dada la carga importante de las IRA en atención primaria, y a pesar de la amplia homogeneidad entre las guías

nacionales para las IRA, mucha de la variabilidad se puede deber a diferencias en las prácticas de prescripción de antibióticos reales para esas afecciones en atención primaria. Es común en este entorno prescribir demasiados antibióticos. Existen pruebas de altos niveles de prescripción no apropiada en los estudios observacionales que comparaban la prescripción de antibióticos frente a lo que recomendaban las guías. Indicar un antibiótico sin necesidad podrá exponer al paciente potencialmente a unos efectos adversos innecesarios sin ayudar a la recuperación. Además, está la preocupación cada vez mayor de la aparición de la resistencia antimicrobiana, impulsada por el uso inapropiado o en exceso de antibióticos. Los datos de vigilancia europeos han documentado una gran variación entre países en la prevalencia de las cepas resistentes a los antibióticos, incluyendo la *Streptococcus pneumoniae*, resistente a la penicilina, con una tendencia hacia niveles más altos de resistencia antimicrobiana en los países del sur y este de Europa.

Mientras que el uso de antibióticos está muy relacionado con la resistencia a los mismos, demostrar la causalidad es difícil por las variables de confusión basadas en la población y por la gran variedad en los efectos de los antibióticos dentro de una misma clase en la selección de organismos resistentes. Hay poca evidencia de que una reducción en las tasas generales de prescripción de antibióticos lleve a invertir o reducir la resistencia antimicrobiana, pero, para el paciente, hay una relación clara entre la dosis y duración del antibiótico y la aparición de resistencia a los mismos, con evidencias de que los pacientes que han sido tratados frecuentemente con antibióticos tienen mayor riesgo de resistencia a los mismos.

El uso de las pruebas POCT para la determinación de la PCR para ayudar en la prescripción antibiótica a pacientes con sospecha de infecciones de las vías respiratorias inferiores en atención primaria ha sido incluido en las guías nacionales de varios países europeos. Una encuesta de los miembros de EUnetHTA sugiere que la prueba POCT de la PCR está disponible en al menos 17 países europeos y existe confirmación de que la tecnología está reembolsada cuando se usa en atención primaria en Dinamarca, Hungría, Países Bajos, Noruega, Polonia, Eslovenia y Suiza.

Eficacia, Efectividad y Seguridad

Las preguntas seleccionadas del informe de EUnetHTA para dar respuesta a las cuestiones planteadas en este informe incluyen además de la efectividad en términos de utilidad clínica y la seguridad, la revisión de la eficacia medida en términos de la validez diagnóstica de la prueba. En los anexos 5, 6 y 7 se recogen las revisiones sistemáticas completas traducidas

para dar respuesta a estas preguntas. En este apartado se recogen las conclusiones de dichas revisiones.

En cuanto a la efectividad clínica y la seguridad de las pruebas POCT de la PCR en los pacientes que acuden con IRA a atención primaria, la revisión sistemática realizada por los autores les permite concluir con una seguridad moderada que su uso conlleva a una reducción significativa de la prescripción de antibióticos comparada con la atención habitual. Aunque algunos estudios no mostraron diferencia significativa, cuando se combinan, las estimaciones conjuntas parecen sugerir que dichas pruebas tienen un efecto significativo en la prescripción. Se incluyeron tanto ECAs como estudios observacionales en la revisión para asegurarse que ésta reflejaba los hallazgos de varios tipos de estudio, y no solo de ensayos clínicos, en los que los médicos de atención primaria estarían más motivados a seguir los algoritmos sugeridos y a limitar la prescripción de antibióticos. Esta reducción en la prescripción se consigue sin comprometer la seguridad del paciente, sin mostrar un aumento de hospitalizaciones, ni en la mortalidad entre pacientes. Estos hallazgos se basan en datos a corto plazo. No queda claro si el cambio de conducta persiste con el paso del tiempo o si las condiciones de los ensayos (es decir, uso continuado de pruebas POCT de la PCR en la toma de decisiones) puede mantenerse en el tiempo. Se necesita más investigación para validar estos resultados de la POCT de la PCR en subgrupos demográficos como niños y adultos mayores (> 65 años) y en diferentes entornos de atención primaria (clínicas de urgencias y centros de cuidados de larga estancia), en los cuales, el espectro de pacientes que acuden puede ser diferente. Dados los datos muy limitados disponibles sobre la efectividad de POCT de la PCR por tipo de prescripción (inmediato frente a diferida), sería útil tener más información sobre ese resultado, incluyendo datos sobre las tasas relativas a la dispensación de los antibióticos en las oficinas de farmacia. También se necesita más investigación sobre el impacto de las pruebas POCT de la PCR en la derivación de pacientes a otras pruebas diagnósticas y determinar su efectividad a largo plazo para cambiar las conductas de prescripción.

La validez diagnóstica, se analizó para distintas indicaciones. Las revisiones sistemáticas sugieren que hay evidencia limitada sobre el uso de las pruebas de la PCR en la sinusitis aguda, incluso si se pudiese establecer un umbral apropiado, no está claro, basándose en las guías clínicas actuales, cuál sería el objetivo de esa prueba. En la faringitis, no queda claro si hay diferencia en el valor medio de la PCR de infecciones por EGA que por no EGA. Un punto de corte de 35 mg/L de la PCR puede ser útil para discriminar la faringitis bacteriana de la no bacteriana. Este estudio sugiere que en ese umbral, la PCR puede ser útil en pacientes que presentan dolor de garganta, para los que el diagnóstico es aún inconcluso tras la exploración

clínica, como parte de un algoritmo de ayuda a la toma de decisión clínica consistente en dos pasos. No obstante, este sistema de puntos requiere mayor validación. En cambio, con un umbral de 6 mg/L, el uso de la PCR en combinación con dicho algoritmo para descartar EGA puede llevar a una prescripción innecesaria de antibióticos. Los pacientes con neumonía pueden presentar niveles bajos de PCR, por lo tanto el uso de niveles de PCR por sí solos puede llevar a no diagnosticar casos de neumonía. Con un punto de corte de la PCR de 20 mg/L, tres de cada cuatro estudios observaron que la sensibilidad era menor a 0,75 y consideraron que era demasiado baja para usarlo como un umbral para descartar neumonía, mientras que la mayoría de los estudios observaron que un punto de corte de la PCR de 50 o 100 mg/L era suficientemente específica como para usarla en el diagnóstico de neumonía y para indicar antibióticos. Dos estudios observaron que añadir la determinación de la PCR con un punto de corte de 20 o 30 mg/L a la regla de predicción clínica, mejoraron sus resultados en comparación con una regla basada únicamente en signos y síntomas. Aunque el valor de añadir la prueba de la PCR a los signos y síntomas clínicos para el diagnóstico de neumonía en atención primaria sigue sin estar claro, parece más útil para identificar un grupo de pacientes de bajo riesgo que no requieren antibióticos, o para ayudar a los médicos de atención primaria a revalorar a los pacientes en los que el diagnóstico es incierto (es decir, aquellos considerados de riesgo medio) tras evaluar los signos y síntomas. No obstante, se necesita más investigación para validar los algoritmos clínicos que incorporan POCT de la PCR para algunas infecciones respiratorias específicas.

Aspectos económicos

En este apartado se abordan *de novo* todos los aspectos económicos relacionados con la utilización de la POCT de la PCR.

Como se ha indicado en la descripción de la metodología del presente documento, además de la adopción de ciertas partes del documento original, se incluye un apartado nuevo realizado sobre los aspectos económicos que se presenta a continuación.

Para la valoración de los aspectos económicos del uso de la prueba en consulta médica de la POCT de la PCR para ayuda a la prescripción antibiótica en pacientes con sospecha de infección respiratoria se ha realizado una revisión sistemática de evaluaciones económicas, que permita recopilar información sobre la eficiencia económica del uso de esta prueba.

Partiendo de las estrategias de búsquedas iniciales enfocadas a reducción del consumo de antibióticos y la bondad de las pruebas POCT de la PCR, tomadas del

informe original de EUnetHTA, se replicaron e introdujeron los filtros para estudios económicos (ver Anexo 8) tanto en Medline como en EMBASE.

La Figura 4 contiene el diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios, donde se presenta que las búsquedas llevadas a cabo localizaron un total de 200 referencias (110 en Medline y 90 en EMBASE) de las que siete fueron referencias duplicadas. Se revisaron, por tanto, 193 referencias por título y resumen, de las que finalmente 14 fueron seleccionadas para su lectura a texto completo. Los dos motivos de exclusión principales de las referencias revisadas por título y resumen fueron, el no tratar aspectos económicos o que la intervención era distinta al test estudiado. De los 14 trabajos seleccionados para lectura a texto completo, finalmente cinco han sido incluidos en la presente revisión para su análisis, valoración crítica y síntesis (tres análisis coste-utilidad, un análisis coste-beneficio y un análisis coste-efectividad)¹⁰⁵⁻¹⁰⁹. En el Anexo 10 se aportan las referencias de los trabajos excluidos a texto completo y los motivos de exclusión¹¹⁰⁻¹¹⁸.

Las características descriptivas más relevantes de las evaluaciones económicas incluidas en este apartado se encuentran resumidas en la Tabla 3. Todos los trabajos son evaluaciones económicas completas realizadas en Reino Unido, Países Bajos y Vietnam entre los años 2011 y 2018. El número de pacientes incluidos en cada estudio fue muy variable encontrándose entre 70¹⁰⁸ y 2.036¹⁰⁹. Sólo un trabajo¹⁰⁷ presenta un horizonte temporal a medio o largo plazo (3 años) mientras que el resto son evaluaciones económicas a 14 y 28 días. En todos los casos se compara al menos la alternativa de consulta habitual sin POCT para la PCR frente a su uso, aunque en algunos casos se incluyen otras alternativas formativas¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

En cuanto a la calidad de las evaluaciones económicas incluidas, valorada según la lista de comprobación¹¹⁹ (ver Anexo 9), en general se puede afirmar que se trata de estudios bien realizados, con información clara sobre la intervención, las alternativas comparadas, los datos de unidades y costes, al tiempo que presentan indicaciones de las fuentes de efectividad clínica usadas. Todos realizaron análisis de sensibilidad excepto el trabajo de Oppong¹⁰⁶, si bien, aporta la curva de aceptabilidad según distintos umbrales de aceptación de coste por AVAC.

Figura 4. Diagrama de flujo del proceso de selección de evaluaciones económicas

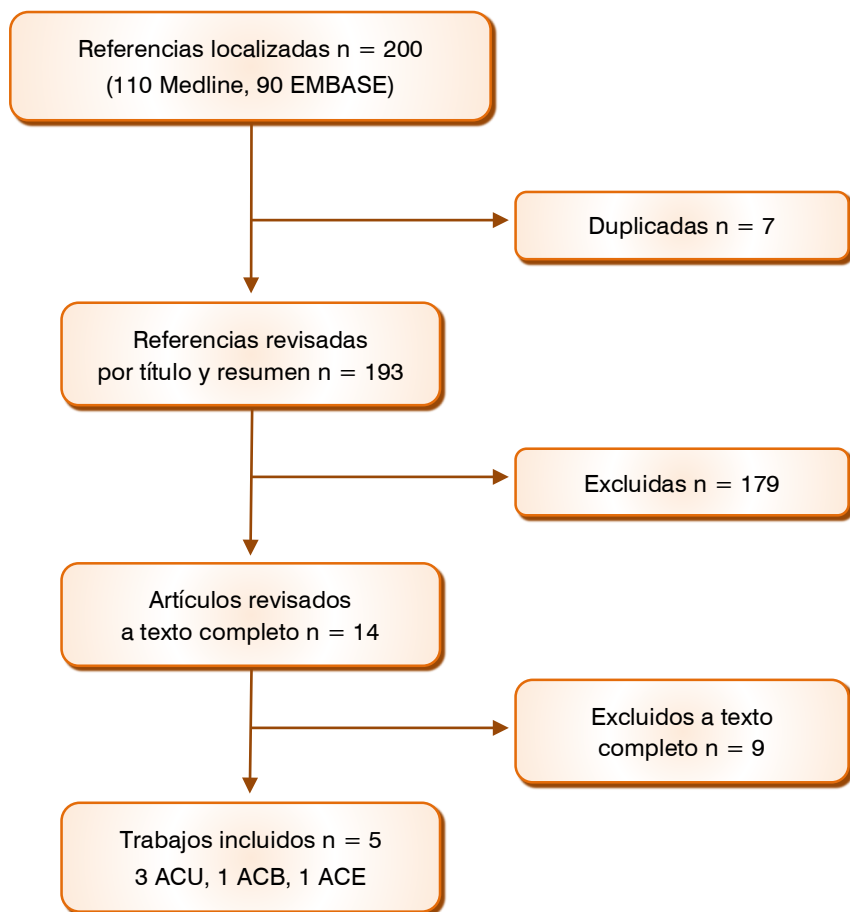


Tabla 3. Descripción de las características de los estudios sobre evaluaciones económicas

Referencia/ país	Tipo estudio Moneda/ año	Pacientes	Alternativa comparadas	Medidas de resultado	Horizonte temporal Tasa descuento	Perspectiva	Análisis sensibilidad
Cals <i>et al.</i> 2011¹⁰⁵ Países Bajos	ACE Euros 2014	431 pacientes	Habitual CM+POCT CM+FORM CM+POCT+FORM	Costes Prescripción antibiótica BMN	28 días No descuento	Sistema de salud	Determinístico con escenarios
Oppong <i>et al.</i> 2013¹⁰⁶ Noruega y Suecia	ACU Euros	281 POCT 89 no test 68 % mujeres	POCT de la PCR No test	Costes Prescripción antibiótica AVAC	28 días	Sistema de salud	No, curva aceptabilidad
Hunter 2015¹⁰⁷ Inglaterra	ACU Libras 2013	Cohorte hipotética 100 pac 50 años 62 % mujeres	Consulta sin test CM+POCT CE+POCT CM+PCOT+FORM	Costes y AVAC Prescripción antibiótica Infecciones en 3 años BMN	3 años 3,5 % en costes y beneficios	Sistema de salud	Determinístico y probabilístico
Holmes <i>et al.</i> 2018¹⁰⁸ Reino Unido	ACU Libras 2016-2017	70 pacientes 48,5 años 69 % mujeres	Consulta Consulta POCT	Costes AVAC Prescripción antibiótica	28 días No descuento	Sistema de salud	Probabilísticos y escenarios
Lubell <i>et al.</i> 2018¹⁰⁹ Vietnam	ACB Dólares 2015	2036 Pacientes ECA POCT: 1.017 Control:1.019	POCT Habitual	Costes por paciente Coste de resistencia antibiótica BMN	14 días No descuento	Social	Determinístico escenarios

ACB: análisis coste-beneficio. ACE: análisis coste-efectividad. ACU: análisis coste-utilidad. AVAC: año de vida ajustado por calidad. BMN: beneficio neto monetario. CE: consulta enfermería. CM: consulta médica. ECA: ensayo clínico aleatorio. FORM: formación

Se ofrece a continuación un resumen comentado de cada una de las cinco evaluaciones económicas incluidas:

Cals et al. 2011¹⁰⁵

Los autores presentan una evaluación económica en el seno de un ensayo clínico aleatorizado (IMPACT3T) con pacientes que acuden a consulta del médico de familia y a juicio clínico padecen infección respiratoria de vías bajas. Se analizan datos de 431 pacientes reclutados por 40 médicos con un horizonte temporal de 28 días contabilizando los costes sanitarios que generan en cuatro brazos. El grupo control con el cuidado habitual frente a: consulta médica con uso de POCT, consulta médica y formación sobre prescripción de antibióticos y consulta médica con uso de POCT además de la citada formación. Se utilizaron técnicas de remuestreo (*bootstrapping*) no paramétrico para estimar los intervalos de costes y efectividad, así como las diferencias. Asimismo, planteaban escenarios de acuerdo a las preferencias de los médicos para estimar la disponibilidad a pagar por una reducción del 1 % de prescripción antibiótica.

Entre los resultados se destaca que la prescripción antibiótica en el grupo de cuidado habitual fue del 67 %, mientras que dicha cifra bajó hasta el 39 % usando consulta con POCT, al 33 % usando consulta con formación y al 23 % usando consulta médica con POCT y formación, esto es, una reducción de 44 puntos porcentuales. Dado que el coste por paciente del grupo de consulta médica y formación fue más bajo (25,61 €) que el manejo habitual y conllevaba disminución de la prescripción, se consideró una estrategia dominante. En los casos de la consulta con POCT y la consulta con POCT más formación que resultaban más costosas (37,58 € y 37,78 € respectivamente) frente al manejo habitual, la ratio de coste efectividad incremental era de 5,79 € y 4,15 € para conseguir una disminución del 1 % de prescripción antibiótica respectivamente.

Oppong 2013¹⁰⁶

Este trabajo tiene como objetivo evaluar la relación coste-efectividad del uso de la POCT de la PCR en Suecia y Noruega desde la perspectiva del sistema de salud, basado en un estudio observacional con 320 adultos (68 % mujeres) que compara la incorporación de la POCT en consulta frente a no usarla, recopilando datos de uso de antibióticos, costes y calidad de vida de los pacientes mediante el cuestionario EuroQol EQ-5D. El horizonte temporal del análisis fue a 28 días y se estimó también el beneficio monetario neto (BNM) por paciente, considerando el umbral de 30.000 euros por AVAC, multiplicado por los AVAC ganados y restando los costes

(consultas médicas, consultas de enfermería, hospitalizaciones, fármacos y test). Se utilizó un modelo de regresión para predecir los costes y la probabilidad de reducción de antibióticos.

Los costes fueron mayores en el grupo de pacientes en que se usó POCT, pero las diferencias no eran estadísticamente significativas si se ajustaban por las características de los pacientes, un incremento de 11,27 € por paciente (considerando un coste de POCT de 6,20 € en Suecia y 4,10 € en Noruega) y una ganancia de 0,0012 AVACs. La prescripción antibiótica fue menor en el grupo POCT (10 % reducción) aunque no estadísticamente significativa. Con estos resultados el coste por prescripción antibiótica evitada resultó en 112,70 € y de 9.291 € por AVAC. El BNM se estimó en 25,20 € por paciente.

Los autores reconocen que entre las limitaciones más importantes del trabajo se encuentra que, al tratarse de datos de naturaleza observacional, es probable que a los pacientes más graves *a priori*, los profesionales sanitarios los hayan derivado a la realización del test al no existir aleatorización, si bien, el análisis se ha presentado con regresión multivariante ajustado por factores.

Hunter 2015¹⁰⁷

Análisis del coste-utilidad del uso de POCT de la PCR en atención primaria durante 3 años en Inglaterra comparando tres estrategias de uso de POCT frente a la práctica habitual sin POCT: la consulta médica y POCT (CM+POCT), la consulta de enfermería y el POCT (CE+POCT), y la consulta médica con POCT y formación (CM+POCT+FORM) (ver Tabla 3). Mediante un árbol de decisión y un modelo de Markov se realizó la evaluación económica comparando los costes, las prescripciones de antibióticos y las consecuencias en términos de AVAC de las tres estrategias o alternativas para pacientes con síntomas de infección respiratoria.

Los resultados presentados de la evaluación frente a la práctica habitual sin POCT mostraron que las estrategias de consulta, tanto médica como de enfermería con POCT, obtenían más AVAC (0,13 AVAC ganados por 100 pacientes) y redujeron los costes (42 £ y 680 £ por 100 paciente), por tanto, se consideran alternativas dominantes (mejores y menos costosas). La tercera alternativa consulta, test y formación resultó más costosa y con menos AVAC que la práctica habitual por lo que se consideró una estrategia dominada. En la tabla de resultados (Tabla 4) se presentan los valores de costes y efectos para la cohorte total de 100 pacientes y un horizonte temporal de tres años de las alternativas y la práctica habitual sin test. Además se aporta la cifra de beneficio monetario neto que estimaban los autores, donde un valor mayor implica mayor beneficio (más favorable)

que se ha calculado como los AVAC obtenidos por la disponibilidad a pagar (20.000 £ por AVAC) menos el coste total.

Las tres alternativas comparadas mostraban reducción de la prescripción de antibióticos y menos infecciones durante los tres años.

Los autores concluyeron que el coste adicional por paciente de POCT es superado por el ahorro asociado y la mejora en AVAC debido a la reducción de infecciones a largo plazo, si bien los propios autores reconocen en la discusión que las diferencias en el beneficio monetario neto son mínimas entre las alternativas comparadas, posiblemente, porque la reducción de riesgo de infección del uso de POCT se tomó del trabajo del ensayo de Cals *et al.* que mostraba diferencias no significativas.

Además, según se indica en los agradecimientos, debe considerarse que este trabajo está financiado por Alere, fabricante de un dispositivo de los analizados y el autor recibió pagos de esta empresa.

Holmes *et al.* 2018¹⁰⁸

Los autores realizaron una evaluación económica del uso de POCT de la PCR para condicionar la prescripción antibiótica en consultas de atención primaria, de pacientes adultos con síntomas de infección respiratoria aguda (IRA) mediante un análisis coste-utilidad (en libras por AVAC ganado) y también, la relación coste-efectividad (en libras por prescripción antibiótica evitada) frente a la consulta habitual. Para ello plantearon dos escenarios, el primer escenario es con datos de uso real y otro escenario, con los datos que se obtendrían siguiendo estrictamente las guías de recomendaciones sobre prescripción antibiótica del NICE en pacientes con infección respiratoria de vías bajas.

Desarrollaron un modelo de árbol de decisión con un horizonte temporal de 28 días, bajo la perspectiva del sistema de salud del Reino Unido, con parámetros clínicos publicados en la literatura y recopilando datos de uso de POCT, decisión sobre prescripción y consultas sucesivas. En cuanto a los costes farmacológicos se aplicaron las tarifas oficiales británicas asumiendo el tratamiento con amoxicilina 500 mg tres veces al día durante una semana, y también los posibles costes de efectos reacción anafiláctica. El dispositivo POCT considerado fue Alere Afinion AS100 atribuyendo el coste con una vida útil de 5 años y un uso diario, según datos de número de test realizados en tres meses (publicado en un estudio anterior).

En cuanto a las utilidades para calcular los AVAC, se tomaron de un estudio observacional de Gales que usaba EuroQol EQ-5D-3L con 181 participantes y de la Guía NICE sobre prescripción antibiótica en infecciones de tracto respiratorio.

En los resultados se describe que la población del escenario 1 tenía 48,5 años de media, eran 69 % mujeres; recibieron antibióticos 18 de los 70 pacientes tras el test, indicándoles que se consideraría innecesario tratar al menos 10 pacientes a los que les sería prescrito el tratamiento antibiótico si se siguieran estrictamente las guías.

En el escenario primero, de uso real, el coste medio por paciente a los 28 días con manejo habitual fue de 40,4 £ frente a los 52,35 de la consulta con POCT, obteniendo una ganancia de media de 0,0006 AVAC (equivaldría a 5 horas de salud perfecta en los 28 días). Estos valores suponen una ratio de 19.705 £ por AVAC.

En el escenario segundo, de uso según guía estrictamente, se contabilizaron 20 pacientes de 48,5 años de edad media con un 55 % de mujeres, se conseguía una reducción del 100 % en la prescripción antibiótica a un coste incremental de 9,31 £ y se obtenía una ganancia media de calidad de vida de 0,0021 AVAC (equivaldría a 19 horas de salud perfecta en los 28 días), en este segundo escenario la ratio de coste utilidad incremental resultante disminuye a 4.390 £ por AVAC.

Con estos resultados, los autores concluyeron que la implementación del uso de POCT de forma rutinaria en atención primaria para adultos con síntomas de IRA de más de doce horas de evolución, con decisión no clara sobre prescripción antibiótica, puede considerarse coste-efectiva pero muy cercana al umbral de 20.000 libras por AVAC.

Sin embargo, el uso de POCT en adultos con síntomas de infección de vías bajas y siendo más exhaustivos con las recomendaciones de la guía del NICE, resultaba más favorable, en términos de eficiencia económica, destacando en la discusión cómo las derivaciones de los protocolos llevan a reducir la relación coste-efectividad de las tecnologías en los usos rutinarios y que dicha relación, además, está muy influida en este caso por el coste del test.

Lubell *et al.* 2018¹⁰⁹

Esta evaluación económica, a diferencia del resto, se realiza mediante un análisis coste-beneficio, es decir, comparando los costes y las consecuencias clínicas en términos económicos, en este caso concreto en dólares y además es el único también, que utiliza la perspectiva social, como se indica en la Tabla 3.

Utilizando datos de un ensayo clínico aleatorizado realizado en el entorno del sistema sanitario vietnamita sobre utilización de la POCT para la PCR para ajustar la prescripción antibiótica y, por tanto, reducir la resistencia antimicrobiana, tratan de evaluar si el coste incremental de introducir el test, estaría justificado o compensado gracias a los costes sociales evitados de resistencia antimicrobiana. Los autores partieron de un estudio anterior donde se estimó

el coste económico que genera la resistencia antimicrobiana por antibiótico consumido, y los datos del ensayo que demostraban que gracias al uso de POCT se redujo significativamente la prescripción de antibióticos; con todo ello, plantearon este análisis coste-beneficio.

Aunque para el estudio los POCT fueron donados por el fabricante, se consideró un coste unitario de la prueba de 1 dólar y en el material adicional del artículo se describe con detalle que, aunque el coste del tratamiento antibiótico fue ligeramente inferior en el grupo POCT, los costes de diagnóstico y seguimiento durante 14 días hacían que no hubiera diferencias significativas en costes entre los brazos de intervención y control en el ensayo clínico (2,61 \$ y 2,47 \$ respectivamente). En la evaluación económica se estimó el beneficio monetario neto calculando la variación en porcentaje de prescripción entre los grupos, multiplicando el coste de resistencia antimicrobiana por antibiótico consumido (4,1 \$) a lo que se le restaba el coste del test, las diferencias en costes médicos directos observados en el ensayo.

Se realizaron análisis de sensibilidad variando el coste de la prueba entre 0,5 \$ y 3 \$, la adherencia a los resultados del test y la indicación y variando el coste de la resistencia antimicrobiana.

Entre los resultados se destacó que el coste de POCT, sin considerar el ahorro por coste evitados de resistencia microbiana, no compensaría el coste incremental de usar test simplemente con la disminución de prescripción, incluso con un coste del test bajo y alta adherencia a los resultados del mismo. Pero, al introducir los costes evitados, sí compensa, obteniendo un beneficio monetario neto positivo de 0,82 \$ por paciente (Tabla 4). Por tanto, los autores concluyen que el uso rutinario de POCT en atención primaria en países en vías de desarrollo es probable que incurra en incrementos modestos de costes, pero que serán compensados por los costes evitados, de manera que consideraron viable su implementación.

Tabla 4. Resumen de los resultados de los estudios incluidos para valorar aspectos económicos de la POCT de la PRC

Referencia	Costes	Efectos	Coste-efecto
Hunter 2015 ¹⁰⁷	Consulta sin test: 18.081 £ CM+POCT: 18.039 £ CE+POCT: 17.401 £ CM+POCT-+FORM: 18.431 £	AVAC descontados Consulta sin test: 255,630 CM+POCT: 255,764 CE+POCT: 255,761 CM+POCT-+FORM: 255,588	Beneficio monetario neto Consulta sin test: 50.945 £ CM+POCT: 50.972 £ CE+POCT: 50.978 £ CM+POCT-+FORM: 50.933 £
Cals et al. 2011 ¹⁰⁵	Habitual: 35,96 € CM+POCT: 37,58 € CM+FORM: 25,61 € CM+POCT+FORM: 37,78 €	Habitual: 68 %prescripción CM+POCT: 39 % prescripción CM+FORM: 33 % prescripción CM+POCT+FORM: 23 % prescripción	Habitual CM+POCT: ICER = 5,79 € CM+FORM: Dominante CM+POCT+FORM: ICER = 4,15 €
Oppong et al. 2013 ¹⁰⁶	Coste test 6,20 € Suecia y 4,10 € Noruega Incremento coste 11,26 €	POCT Baja 10 % prescripción 0,012 AVAC gananci	112,70 € por prescripción evitada 9391 €/AVAC
Holmes et al. 2018 ¹⁰⁸	Uso real Control: 40,4 £ Consulta POCT: 52,35 £ Uso según guía Control: 39,25 £ Consulta POCT: 48,79 £	Uso real Control: 0,0609 AVAC por paciente Consulta POCT: 0,0615 AVAC por paciente Uso según guía Control: 0,0556 AVAC por paciente Consulta POCT: 0,0577 AVAC por paciente	Uso real 19.705 £ por AVAC 16,07 £ por prescripción evitada Uso según guía 4.390 £ por AVAC 9,31 £ por prescripción evitada
Lubell et al. 2018 ¹⁰⁹	Coste directo por paciente 1,24 \$ POCT y 1,31 \$ control Coste seguimiento 14 días, 1,18 \$ POCT y 1,28 \$ control Coste de resistencia antibiótica 4,1 \$	Porcentaje prescripción Intervención: 43 % Control: 63 %	BMN: 0,82 \$ por paciente

ACE: análisis coste-efectividad. ACU: análisis coste-utilidad. AVAC: año de vida ajustado por calidad. BMN: Beneficio neto monetario; CE: consulta enfermería. CM: consulta médica. FORM: formación

A modo de resumen de resultados globales y síntesis cualitativa de los aspectos económicos podemos afirmar, según los datos recopilados de los estudios económicos sobre uso de POCT para la PCR en consulta de atención primaria, que todos los trabajos analizados mostraron un potencial ahorro en tratamiento con antibióticos gracias al uso de la prueba, o una ratio de coste-efectividad incremental, cuando estaba disponible, por debajo de los umbrales habituales de decisión, al igual que un beneficio monetario neto positivo por paciente, es decir, que los beneficios globales en términos económicos superaban a los costes globales. No obstante, se trata de un número limitado de trabajos y con las consideraciones indicadas en cada uno de los resúmenes en cuanto al ámbito de aplicación, las comparaciones efectuadas y las efectividades consideradas en cada uno de ellos.

Conclusiones

- Podemos afirmar que tras la consideración de los datos del entorno en España y la información adoptada del informe de EUnetHTA, se pueden mantener las conclusiones del informe original, esto es, en la revisión sistemática de la eficacia clínica y seguridad de las pruebas rápidas portátiles de detección de proteína C reactiva en sangre capilar (POCT de la PCR) en pacientes que acuden con IRA a atención primaria, se está moderadamente seguros de que su uso conlleva una reducción significativa de la prescripción de antibióticos, comparado con la práctica clínica habitual. Aunque algunos estudios no mostraron diferencias significativas, las estimaciones conjuntas sugieren que las pruebas POCT de la PCR tienen un efecto significativo en la prescripción. Esta reducción en la prescripción se consigue sin comprometer la seguridad del paciente, sin mostrar un aumento de hospitalizaciones, ni en la mortalidad entre pacientes. Estos hallazgos se basan en datos a corto plazo.
- En términos de validez de la prueba diagnóstica, la evidencia sobre el uso de la PCR para apoyar las decisiones con respecto a la prescripción antibiótica en pacientes que presentan IRAs en atención primaria es muy limitada. En pacientes con hallazgos clínicos ambiguos, las pruebas para determinar la PCR pueden ser útiles cuando se usan junto con la exploración clínica o como parte de un modelo de decisión clínica para identificar a aquellos pacientes que tienen pocas probabilidades de beneficiarse de un antibiótico, particularmente cuando existe incertidumbre diagnóstica basada solo en el examen clínico. Sin embargo, sería necesaria la validación de los modelos de predicción que incorporan la medición de la PCR. Un hallazgo clave de esta revisión es que la sensibilidad y especificidad de la PCR son bajas. Tomada literalmente, y basada en la validez de las pruebas de diagnóstico, la POCT de la PCR no es una prueba muy buena para distinguir entre infecciones respiratorias víricas o bacterianas. Sin embargo, ese hallazgo se ve contradicho por el impacto significativo en la prescripción de antibióticos en los ensayos de eficacia clínica. Por tanto, puede ser que la precisión de la prueba no tenga tanta relevancia, y que lo que es crítico, es que hace que haya una conversación entre el médico/a y el paciente y quizás lleve a un abordaje de tratamiento más conservador para manejar las infecciones respiratorias agudas. Se necesita más investigación para validar estos resultados en subgrupos demográficos como en la infancia y personas adultas mayores (> 65 años) y en diferentes entornos de atención primaria en los cuales el espectro de pacientes que acuden puede ser diferente.

- En cuanto a los aspectos económicos, podemos afirmar con los datos recopilados de las evaluaciones económicas incluidas sobre uso de POCT para la PCR en consulta de atención primaria, que se observa un potencial ahorro en tratamiento con antibióticos gracias al uso de la prueba, o una ratio de coste-efectividad incremental, cuando estaba disponible, por debajo de los umbrales habituales de decisión, al igual que un beneficio monetario neto positivo por paciente, es decir, que los beneficios globales en términos económicos superaban a los costes globales de la utilización de la POCT de la PCR en consulta de atención primaria.

Referencias

1. Puñal-Rioboo, J., Baños Álvarez, E., Varela Lema, L., Castillo Muñoz, M.A., Atienza Merino, G., Ubago Pérez, R., López García, M. (2016). Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Red Española de Agencias de Tecnologías sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del conocimiento en Salud. Unidad de asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t.
2. 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 assessment on other health technologies using the HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment. EUnetHTA Project ID: OTCA012. [2019]
3. EUnetHTA. EUnetHTA WP5 JA2. EUnetHTA HTA adaptation toolkit and glossary, version 5 [Monografía en internet]. Copenhagen: EUnetHTA; 2011 [citado 2 julio 2015]. Disponible en https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2011/01/EUnetHTA_adptation_toolkit_2011_version_5.pdf
4. EUnetHTA Joint Action 2 Work Package 5. The HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment. Version 4.2 [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA; 2015 [citado noviembre de 2018]. Disponible en https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/06/HTACoreModel_ForRapidREAs4.2-3.pdf
5. Aabenhus R, Jensen J-US, Jørgensen KJ, Hróbjartsson 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 of Systematic Reviews. 2014(11).
6. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - Full version. Clinical Microbiology and Infection. 2011;17:E1-E59.
7. Ieven M, Coenen S, Loens K, Lammens C, Coenjaerts F, Vanderstraeten A, et al. Aetiology of lower respiratory tract infection in adults in primary care: a prospective study in 11 European countries. Clinical Microbiology and Infection. 2018.
8. Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD, Marrie TJ. Viral infection in adults hospitalized with community-acquired pneumonia: prevalence, pathogens, and presentation. Chest. 2008;134(6):1141-8.

9. Marcos MA, Camps M, Pumarola T, Martinez JA, Martinez E, Mensa J, et al. The role of viruses in the aetiology of community-acquired pneumonia in adults. *Antiviral therapy*. 2006;11(3):351.
10. Llor C, Moragas A, Hernández S. Infecciones del tracto respiratorio. *AMF*. 2011;7 (3):124-35.
11. Happy Audit. Unidad de Investigación de Atención Primaria de la Universidad del Sur de Dinamarca y Audit Project Odense. Guías para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio en atención primaria [Internet]. Odense (Dinamarca): Happy Audit; 2008 [acceso 01/06/2019]. URL: www.samfyc.es/pdf/GdTenfinf/20093.pdf
12. Malo S, Bjerrum L, Feja C, Lallana MJ, Poncel A, Rabaneque MJ. Prescripción antibiótica en infecciones respiratorias agudas en atención primaria. *An Pediatr (Barc)*. 2015;82(6):412-16.
13. World Health Organization. Antimicrobial resistance fact sheet. Updated September. 2016.
14. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Review on Antimicrobial Resistance 2016. Publications html. 2016.
15. De Kraker M, Jarlier V, Monen J, Heuer O, Van De Sande N, Grundmann H. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;19(9):860-8.
16. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Eurosurveillance editorial on AMR and HCAI programme 2009.
17. European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net). Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union ESAC-Net surveillance data November 2017. Stockholm: Sweden, 2017.
18. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial consumption. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2018 [acceso 15/07/2019]. URL: https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2017-antimicrobial-consumption.pdf
19. Molero JM. Pruebas diagnósticas rápidas para el diagnóstico de infecciones en los centros de salud. *Rev Clín Med Fam*. 2016;9(1):1-4.
20. Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clinical Microbiology and Infection*. 2009;15:12-5.

21. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Vankerckhoven V, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality appraisal of antibiotic use in Europe. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011;66(suppl_6):vi71-vi7.
22. Malhotra-Kumar S, Van Heirstraeten L, Coenen S, Lammens C, Adriaenssens N, Kowalczyk A, et al. Impact of amoxicillin therapy on resistance selection in patients with CRP POCT to guide antibiotic prescribing in primary care settings for acute respiratory tract infections.
23. McCusker ME, Harris AD, Perencevich E, Roghmann M-C. Fluoroquinolone use and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Emerging infectious diseases*. 2003;9(6):730-3.
24. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2010;340:c2096.
25. Troeger C, Forouzanfar M, Rao PC, Khalil I, Brown A, Swartz S, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(11):1133-61.
26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Clinical guideline: oseltamivir, amantadine (review) and zanamivir for the prophylaxis of influenza. 2008.
27. Smith DR, Dolk FCK, Pouwels KB, Christie M, Robotham JV, Smieszek T. Defining the appropriateness and inappropriateness of antibiotic prescribing in primary care. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73(suppl_2):ii11-ii8.
28. Christensen AM, Thomsen MK, Ovesen T, Klug TE. Are procalcitonin or other infection markers useful in the detection of group A streptococcal acute tonsillitis? *Scand J Infect Dis*. 2014;46(5):376-83.
29. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual epidemiological report of respiratory tract infections 2014. 2014.
30. Sundqvist M. Reversibility of antibiotic resistance. *Uppsala journal of medical sciences*. 2014;119(2):142-8.
31. Friedman CR, Whitney CG. It's time for a change in practice: reducing antibiotic use can alter antibiotic resistance. The University of Chicago Press; 2008.

32. Kim L, McGee L, Tomczyk S, Beall B. Biological and epidemiological features of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in pre-and post-conjugate vaccine eras: a United States perspective. *Clinical microbiology reviews*. 2016;29(3):525-52.
33. European Union. EU (Prevention of Sharps injuries in the Healthcare Sector) Regulations 2014.
34. Schlackow I, Stoesser N, Walker AS, Crook DW, Peto TE, Wyllie DH. Increasing incidence of *Escherichia coli* bacteraemia is driven by an increase in antibiotic-resistant isolates: electronic database study in Oxfordshire 1999-2011. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(6):1514-24.
35. Dagan R, Barkai G, Givon-Lavi N, Sharf AZ, Vardy D, Cohen T, et al. Seasonality of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* that causes acute otitis media: a clue for an antibiotic-restriction policy? *The Journal of infectious diseases*. 2008;197(8):1094-102.
36. Seppala H, Klaukka T, Vuopio-varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *The New England journal of medicine*. 1997;337(7):441-6.
37. Kristinsson K. Effect of antimicrobial use and other risk factors on antimicrobial resistance in pneumococci. *Microbial drug resistance*. 1997;3(2):117-23.
38. Teepe J, Broekhuizen BD, Loens K, Lammens C, Ieven M, Goossens H, et al. Disease Course of Lower Respiratory Tract Infection With a Bacterial Cause. *Ann Fam Med*. 2016;14(6):534-9.
39. Nair H, Simões EA, Rudan I, Gessner BD, Azziz-Baumgartner E, Zhang JSF, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *The Lancet*. 2013;381(9875):1380-90.
40. Donaldson G, Wedzicha J. COPD exacerbations· 1: Epidemiology. *Thorax*. 2006;61(2):164-8.
41. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(12):1128-38.
42. Soler-Cataluna J, Martínez-García MÁ, Sánchez PR, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925-31.

43. Roberts C, Lowe D, Bucknall C, Ryland I, Kelly Y, Pearson M. Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57(2):137-41.
44. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo; 2012. Guías de Práctica Clínica del SNS: UETS N° 2011/6.
45. Alfageme I, de Lucas P, Ancochea J, Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, García-Río, et al. Nuevo estudio sobre la prevalencia de la EPOC en España: resumen del protocolo EPISCAN II, 10 años después de EPISCAN. *Arch Bronconeumol*. 2019;55(1):38-47.
46. Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2017-18. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. URL: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/gripe.shtml>
47. Pitman R, Melegaro A, Gelb D, Siddiqui M, Gay N, Edmunds W. Assessing the burden of influenza and other respiratory infections in England and Wales. *Journal of infection*. 2007;54(6):530-8.
48. National Institute of Clinical Excellence (NICE). Clinical Guideline: respiratory tract infections – antibiotic prescribing. Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care 2008. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg69/evidence/full-guideline-196853293>
49. Gulliford MC, Moore MV, Little P, Hay AD, Fox R, Prevost AT, et al. Safety of reduced antibiotic prescribing for self limiting respiratory tract infections in primary care: cohort study using electronic health records. *Bmj*. 2016;354:i3410.
50. Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota de Seguridad. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI_MUH_FV-14-2018-quinolonas-fluoroquinolonas.pdf

51. Committee PRA. Fluoroquinolone and quinolone antibiotics: PRAC recommends restrictions on use. European Medicines Agency. 2018. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/fluoroquinolone-quinolone-antibiotics-prac-recommends-new-restrictions-use-following-review>
52. Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;6:Cd000245.
53. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Otitis media (acute): antimicrobial prescribing. London: NICE, 2017.
54. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Clinical Guideline: sinusitis (acute) - antimicrobial prescribing. London: NICE, 2017.
55. Gandra S, Barter D, Laxminarayan R. Economic burden of antibiotic resistance: how much do we really know? *Clinical Microbiology and Infection*. 2014;20(10):973-9.
56. Carter D, Charlett A, Conti S, Robotham JV, Johnson AP, Livermore DM, et al. A Risk Assessment of Antibiotic Pan-Drug-Resistance in the UK: Bayesian Analysis of an Expert Elicitation Study. *Antibiotics*. 2017;6(1):9.
57. Report EEJT. The bacterial challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents 2009. 2009.
58. Reynolds CA, Finkelstein JA, Ray GT, Moore MR, Huang SS. Attributable healthcare utilization and cost of pneumoniae due to drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a cost analysis. *Antimicrobial resistance and infection control*. 2014;3(1):16.
59. Little P, Stuart B, Moore M, Coenen S, Butler CC, Godycki-Cwirko M, et al. Amoxicillin for acute lower-respiratory-tract infection in primary care when pneumonia is not suspected: a 12-country, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013;13(2):123-9.
60. Andrasevic AT, Baudoin T, Vukelic D, Matanovic SM, Bejuk D, Puzevski D, et al. [ISKRA guidelines on sore throat: diagnostic and therapeutic approach--Croatian national guidelines]. *Lijecnicki Vjesnik*. 2009;131(7-8):181-91.
61. Little P, Hobbs FDR, Moore M, Mant D, Williamson I, McNulty C, et al. Clinical score and rapid antigen detection test to guide antibiotic use for sore throats: randomised controlled trial of PRISM (primary care streptococcal management). *BMJ: British Medical Journal (Clinical Research Edition)*. 2013;347:f5806-f.

62. Wachtler H, Chenot JF, German Society of General P, Family M. [Guidelines for the management of sore throat from the German Society of General Practice and Family Medicine]. *HNO*. 2011;59(5):480-4.
63. Windfuhr JP, Toepfner N, Steffen G, Waldfahner F, Berner R. Clinical practice guideline: tonsillitis I. Diagnostics and nonsurgical management. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2016;273(4):973-87.
64. Seasonal influenza vaccines. European Centre for Disease Prevention and Control. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/prevention-and-control/seasonal-influenza-vaccines> Accessed: January 2019.
65. Verheij Th JM, Hopstaken RM, Prins JM, Salomé Ph L, Bindels PJ, Ponsioen BP, et al. NHG-guideline acute cough. *Huisarts en Wetenschap*. 2011;54(2):68-92.
66. Butler CC, Hood K, Verheij T, Little P, Melbye H, Nuttall J, 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*. 2009;338:b2242.
67. Dekker AR, Verheij TJ, van der Velden AW. Inappropriate antibiotic prescription for respiratory tract indications: most prominent in adult patients. *Family practice*. 2015;32(4):401-7.
68. Brennan-Krohn T, Ozonoff A, Sandora TJ. Adherence to guidelines for testing and treatment of children with pharyngitis: A retrospective study. *BMC Pediatrics*. 2018;18(1).
69. Adriaenssens N, Coenen S, Tonkin-Crine S, Verheij TJM, Little P, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): disease-specific quality indicators for outpatient antibiotic prescribing. *BMJ Quality & Safety*. 2011;20(9):764.
70. Hak E, Rovers M, Kuyvenhoven M, Schellevis F, Verheij T. Incidence of GP-diagnosed respiratory tract infections according to age, gender and high-risk co-morbidity: the Second Dutch National Survey of General Practice. *Family practice*. 2006;23(3):291-4.
71. Millett ER, Quint JK, Smeeth L, Daniel RM, Thomas SL. Incidence of community-acquired lower respiratory tract infections and pneumonia among older adults in the United Kingdom: a population-based study. *PLoS one*. 2013;8(9):e75131.
72. de Lusignan S, Correa A, Pathirannehelage S, Byford R, Yonova I, Elliot AJ, et al. RCGP Research and Surveillance Centre Annual Report 2014–2015: disparities in presentations to primary care. *Br J Gen Pract*. 2016;bjgpjan-2017-67-654-delusignan-p.

73. Fleming D, Taylor R, Haguinet F, Schuck-Paim C, Logie J, Webb D, et al. Influenza-attributable burden in United Kingdom primary care. *Epidemiology & Infection*. 2016;144(3):537-47.
74. Tyrstrup M, van der Velden A, Engstrom S, Goderis G, Molstad S, Verheij T, et al. Antibiotic prescribing in relation to diagnoses and consultation rates in Belgium, the Netherlands and Sweden: use of European quality indicators. *Scand J Prim Health Care*. 2017;35(1):10-8.
75. Hayward AC, Fragaszy EB, Bermingham A, Wang L, Copas A, Edmunds WJ, et al. Comparative community burden and severity of seasonal and pandemic influenza: results of the Flu Watch cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014;2(6):445-54.
76. Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU. Official Journal of the European Union. 2017. Available from: https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/regulatory-framework_en
77. Kushner I, Rzewnicki DL. The acute phase response: general aspects. *Bailliere's clinical rheumatology*. 1994;8(3):513-30.
78. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Medtech innovation briefing [MIB81]: Alere Afinion CRP for C-reactive protein testing in primary care 2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/advice/MIB81>
79. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Medtech innovation briefing [MIB78]:QuikRead go for C-reactive protein testing in primary care 2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/advice/MIB78>
80. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Medtech innovation briefing [MIB114]: FebriDx for C-reactive protein and Myxovirus resistance protein A testing in primary care 2017. Available from: <https://www.nice.org.uk/advice/MIB114>
81. Van Leeuwen MA, Van Rijswijk MH. Acute phase proteins in the monitoring of inflammatory disorders. *Baillière's clinical rheumatology*. 1994;8(3):531-52.
82. Claus DR, Osmand AP, Gewurz H. Radioimmunoassay of human C-reactive protein and levels in normal sera. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1976;87(1):120-8.

83. Dati F, Johnson AM, Whicher JT. The existing interim consensus reference ranges and the future approach. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2001;39(11):1134-6.
84. Dati F, Schumann G, Thomas L, Aguzzi F, Baudner S, Bienvenu J, et al. Consensus of a group of professional societies and diagnostic companies on guidelines for interim reference ranges for 14 proteins in serum based on the standardization against the IFCC/BCR/CAP reference material (CRM 470). *European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry*. 1996;34(6):517-20.
85. Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1982;389(1):406-18.
86. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(12):1805-12.
87. Marshall WJ, Lapsley M, Day A, Ayling R. *Clinical Biochemistry E-Book: Metabolic and Clinical Aspects*: Elsevier Health Sciences; 2014.
88. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Clinical Guideline: Pneumonia in adults: diagnosis and management*. London: NICE, 2014.
89. Tonkin-Crine S, Anthierens S, Francis NA, Brugman C, Fernandez-Vandellos P, Krawczyk J, et al. Exploring patients' views of primary care consultations with contrasting interventions for acute cough: a six-country European qualitative study. *NPJ primary care respiratory medicine*. 2014;24:14026.
90. Minnaard MC, van de Pol AC, Broekhuizen BD, Verheij TJ, Hopstaken RM, van Delft S, et al. Analytical performance, agreement and user-friendliness of five C-reactive protein point-of-care tests. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2013;73(8):627-34.
91. Pecoraro V, Banfi G, Germagnoli L, Trenti T. A systematic evaluation of immunoassay point-of-care testing to define impact on patients' outcomes. *Annals of clinical biochemistry*. 2017;54(4):420-31.
92. Minnaard MC, van de Pol AC, Hopstaken RM, van Delft S, Broekhuizen BD, Verheij TJ, et al. C-reactive protein point-of-care testing and associated antibiotic prescribing. *Family practice*. 2016;33(4):408-13.
93. Falk G, Fahey T. C-reactive protein and community-acquired pneumonia in ambulatory care: systematic review of diagnostic accuracy studies. *Family practice*. 2009;26(1):10-21.

94. 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. *British Journal of General Practice*. 2013;63(616):e787-94.
95. Engel MF, Paling FP, Hoepelman AI, van der Meer V, Oosterheert JJ. Evaluating the evidence for the implementation of C-reactive protein measurement in adult patients with suspected lower respiratory tract infection in primary care: a systematic review. *Family practice*. 2012;29(4):383-93.
96. 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. *Archives of disease in childhood*. 2016;101(4):382-5.
97. Prasad K. C-reactive protein (CRP)-lowering agents. *Cardiovascular drug reviews*. 2006;24(1):33-50.
98. Huddy JR, Ni MZ, Barlow J, Majeed A, Hanna GB. Point-of-care C reactive protein for the diagnosis of lower respiratory tract infection in NHS primary care: a qualitative study of barriers and facilitators to adoption. *BMJ Open*. 2016;6(3).
99. Hughes A, Gwyn L, Harris S, Clarke C. Evaluating a point-of-care C-reactive protein test to support antibiotic prescribing decisions in a general practice. *Clinical Pharmacist*. 2016;8(10).
100. Health Products Regulatory Authority. Safe and effective management and use of point of care tests in primary and community care 2009. Available from: <http://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/guidelines-for-point-of-care-testing-02.pdf?sfvrsn=0>
101. ISO. ISO 22870:2016 (Point-of-care testing (POCT) - Requirements for quality and competence). 2016.
102. Medicines and Healthcare Products Regulatory Authority (MHRA). Management and use of IVD point of care test devices. 2013.
103. Howick J, Cals JW, Jones C, Price CP, Plüddemann A, Heneghan C, et al. Current and future use of point-of-care tests in primary care: an international survey in Australia, Belgium, The Netherlands, the UK and the USA. *BMJ open*. 2014;4(8):e005611.
104. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd Edition. Oxford: Oxford University Press; 2005.

105. Cals JWL, Ament AJHA, Hood K, Butler CC, Hopstaken RM, Wassink GF, 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. *Journal of evaluation in clinical practice* 2011;17: 1059-1069.
106. Oppong R, Jit M, Smith RD, Butler CC, Melbye H, Molstad S, et al. Cost-effectiveness of point-of-care C-reactive protein testing to inform antibiotic prescribing decisions. *Br J Gen Pract* 2013; 63(612):e465-e471.
107. Hunter R. Cost-effectiveness of point-of-care C-reactive protein tests for respiratory tract infection in primary care in England. *Adv Ther* 2015; 32(1):69-85.
108. Holmes EAF, Harris SD, Hughes A, Craine N, Hughes DA. Cost-Effectiveness Analysis of the Use of Point-of-Care C-Reactive Protein Testing to Reduce Antibiotic Prescribing in Primary Care. *Antibiotics* 2018; 018; 7(4):106.
109. Lubell Y, Do NTT, Nguyen KV, Ta NTD, Tran NTH, Than HM, et al. C-reactive protein point of care testing in the management of acute respiratory infections in the Vietnamese primary healthcare setting - a cost benefit analysis. *Antimicrob resist infect control* 2018; 7:119.
110. Bates J, Francis NA, White P, Gillespie D, Thomas-Jones E, Breen R, et al. General practitioner use of a C-reactive protein point-of-care test to help target antibiotic prescribing in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (the PACE study): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2017; 18: 442.
111. Cals JW L, Hopstaken RM, Butler CC, Hood K, Severens JL, Dinant GJ. Improving management of patients with acute cough by C-reactive protein point of care testing and communication training (IMPAC3T): study protocol of a cluster randomised controlled trial. *BMC family practice* 2007; 8,15.
112. Lathia N, Sullivan K, Tam K, Brna M, MacNeil P, Saltmarche D, et al. Cost-minimization analysis of community pharmacy-based point-of-care testing for strep throat in 5 Canadian provinces. *Canadian Pharmacists Journal* 2018; 151: 322-331.
113. McCarthy H, O'Donnell S, Costello R W, Humphreys H. Hospital Resource Utilisation by Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Irish medical journal* 2017; 110: 613.

114. Oosterheert JJ, Bonten MJM, Buskens E, Schneider MME, Hoepelman IM. Algorithm to determine cost savings of targeting antimicrobial therapy based on results of rapid diagnostic testing. *Journal of clinical microbiology* 2003;41: 4708-471.
115. Takemura Y, Ishida H, Saitoh H, Kure H, Kakoi H, Ebisawa K, et al. Economic consequence of immediate testing for C-reactive protein and leukocyte count in new outpatients with acute infection. *Clin Chim Acta* 2005; 360(1-2):114-121.
116. Tsevat J, Kotagal UR. Management of sore throats in children: a cost-effectiveness analysis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 1999;153: 681-688.
117. Bobillo-Perez S, Rodríguez-Fanjul J, Jordan I. Is Procalcitonin Useful in Pediatric Critical Care Patients? *Biomarker Insights* 2018; 13:1-10.
118. De Vos-Kerkhof E, Nijman RG, Vergouwe Y, Polinder S, Steyerberg EW, Van der LJ, et al. (2015). Impact of a clinical decision model for febrile children at risk for serious bacterial infections at the emergency department: A randomized controlled trial. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 2015;159:A9552.

Anexos

Anexo 1. Etapas del proceso de decisión de adoptar/adaptar

Box1. Speedy sifting questions

Speedy sifting questions: Assessment of relevance	Answer
1. Are the policy and research questions being addressed relevant to your questions?	Yes/No
2. What is the language of this HTA report? Is it possible to translate this report into your language?	Yes/No
3. Is there a description of the health technology being assessed?	Yes/No
4. Is the scope of the assessment specified?	Judgement needed
5. Has the report been externally reviewed?	Judgement needed
6. Is there any conflict of interest ?	Judgement needed
7. When was the work that underpins this report done? Does this make it out of date for your purposes?	Judgement needed
8. Have the methods of the assessment been described in the HTA report?	Judgement needed

RESPUESTAS GRUPO COORDINADOR

- 1. Sí
- 2. Sí
- 3. Sí
- 4. Sí
- 5. Sí
- 6. No
- 7. No
- 8. Sí

En la segunda etapa se evaluó en mayor profundidad de cada uno de los dominios incluidos en el informe:

- ***Descripción y características técnicas de la tecnología.***
- ***Problema de salud y uso actual de la tecnología.***
- ***Efectividad clínica.***
- ***Seguridad.***

Conclusiones del grupo elaborador

- Respecto a la primera etapa el informe se consideró suficientemente enfocado a nuestras preguntas de investigación, considerándolo relevante, de reciente publicación y tras su revisión completa, fiable para su adaptación y transferible al Sistema Nacional de Salud.
- En la segunda etapa, tras la evaluación de los diferentes dominios se excluyó la revisión sistemática que hace referencia al rendimiento analítico por no ser objeto de estudio de nuestra investigación. El resto de dominios se consideraron para su adaptación.

Anexo 2. Descripción de las tecnologías

Technology					
	Quantitative CRP analysers				
Device type	Assay kit & analyser	Assay kit & analyser	Assay kit & analyser	Assay kit & analyser	Assay kit & analyser
Proprietary name	QuikRead go [®] CRP assay <u>and</u> QuikRead go [®] instrument	QuikRead go [®] CRP+Hb assay <u>and</u> QuikRead go [®] instrument	QuikRead [®] CRP assay <u>and</u> QuikRead [®] 101 instrument	Alere Afinion™ CRP assay <u>and</u> Alere Afinion™ AS100 [®] <u>or</u> Alere Afinion™ 2 [™]	NycoCard™ CRP assay <u>and</u> NycoCard™ Reader II
Manufacturer	Orion Diagnostica Oy	Orion Diagnostica Oy	Orion Diagnostica Oy	Abbott Diagnostic Technologies AS	Abbott Diagnostic Technologies AS
Reference codes	QuikRead go [®] CRP assay: 135171 (50 tests), 151461 (25 tests), 135174 (500 tests). Localised test versions: 133891, 145215, 135172, 135173, 135283, 135174, 125175 <u>and</u> QuikRead go [®] instrument: 133893. Localised versions: 135867, 149915, 145218, 136196 QuikRead [®] CRP control: 68296 QuikRead go [®] CRP	QuikRead go [®] CRP+Hb assay: 140068 (50 tests) <u>and</u> QuikRead go Instrument: 133893. Localised versions: 135867, 149915, 145218, 136196 QuikRead [®] CRP control: 68296 QuikRead go [®] CRP control High: 137071	QuikRead [®] CRP assay: 134191, 134193 (50 tests). Additional test versions: 67961, 128574, 128577, 68798, 06160, 134194, 134197, 134195, 134198, 128575, 106161 <u>and</u> QuikRead [®] 101 instrument: 06040, 06078 QuikRead [®] CRP control: 68296	Alere Afinion™ CRP: 1116526, 1116522, 1116524, 1116023 (15 tests) <u>and</u> Afinion™ AS100 Analyser: 1116049 <u>or</u> Alere™ 2 Analyser: 1116679, 1116680, 1116681 Alere Afinion™ CRP control: 1116057	NycoCard™ CRP: 1116078, 1116080 <u>and</u> NycoCard™ Reader II: 1116149 Alere Afinion™ CRP control: 1116057
Class/GMDN code	General Category IVD, CE marked in accordance with the IVD directive 98/79/EC; GMDN code 53705.	General Category IVD, CE marked in accordance with the IVD directive 98/79/EC; GMDN code 53705	General Category IVD, CE marked in accordance with the IVD directive 98/79/EC; GMDN code 53705	General Category IVD, CE marked in accordance with the IVD directive 98/79/EC; GMDN code 53707	General Category IVD, CE marked in accordance with the IVD directive 98/79/EC; GMDN code 53707

Technology					
	Quantitative CRP analysers				
Device type	Assay kit & analyser	Assay kit & analyser	Assay kit & analyser	Assay kit & analyser	Assay kit & analyser
Analyser size and weight	14.5 x 15.5 x 27 cm 1.7 kg	14.5 x 15.5 x 27 cm 1.7 kg	8 x 14 x 22 cm 1.0 kg	17 x 19 x 34 cm and 5.0 kg* 20 x 19 x 33 cm and 3.4 kg**	20 x 17 x 7 cm instrument box 2.95 x 14.4 cm (reader pen) 0.54 kg
Analyser warm-up time	50 sec	50 sec	30 sec	Afinion™ AS100: 3 min Alere™ 2 Analyser: 1 min 30sec sec	25 sec
Performance time for pre- and actual analysis	4.5 min (= 2.5 min + 2 min)	4.5 min (= 2.5 min + 2 min)	5.5 min (= 2.5 min + 3 min)	Afinion™ AS100: 4.25 min (=30sec + 3.75min) Alere™ 2 Analyser: 3.30min (=30sec	8 min 35 sec (= 3 min 35 sec + 5 min)
Practical aspects of test	Pre-analytical handling: capillary with plunger, inner reagent cap pushed through while putting cap on cuvette.	Same as for QuikRead go® CRP assay. 2 results from a single sample in a single run.	Pre-analytical handling involves manual sample & reagent mixing performed prior to analysis on device.	Auto-self check with integrated error detection. Error codes possible due to small sample volume that may dry out after the 1min limit instructed in the package insert. Analyser cannot be moved if on.	Manual sample dilution, conjugate application and washing prior to analysis. Also need to manually adjust and white calibrate the reader pen of the battery-operated instrument.

Technology					
	Quantitative CRP analysers				
Device type	Assay kit & analyser	Assay kit & analyser	Assay kit & analyser	Assay kit & analyser	Assay kit & analyser
Connectivity	Yes to data transfer to electronic patient files. Measurement results can be sent to LIS.	Yes to data transfer to electronic patient files. Measurement results can be sent to LIS.	Yes to data transfer to electronic patient file and LIS/HIS using QuikRead® Quiklink.	Yes to data transfer to electronic patient files. Alere Afinion™ Data Connectivity Converter (ADCC) is also included for simple transfer of patient and controls results to LIS/HIS.	No to data transfer to electronic patient files.
Print function	Yes	Yes	No	Yes	No
Data storage on device	Yes	Yes	No	Yes	No
Device lifespan	Approx. 5 years or ≥ 50,000 measurements per device	Approx. 5 years or ≥ 50,000 measurements per device	Approx. 5 years or ≥ 50,000 measurements per device	Not reported	Not reported
Maintenance	Designed to be free of regular maintenance with built-in self-check operations.	Designed to be free of regular maintenance built-in self-check operations.	Designed to be free of regular maintenance built-in self-check operations.	Cleaning of cartridge chamber with a swab once a month.	The white calibration device, the pen tip and the pen ring of the instrument/pen should be inspected regularly and replaced if dirty or damaged.
Software updates	New software can be updated to the instrument with a USB stick.	New software can be updated to the instrument with a USB stick.	Software version 7.0 or newer shortens the assay reaction time. No detail on	USB stick upgrade process provides analyser with software	Not possible.

Technology					
	Quantitative CRP analysers				
Device type	Assay kit & analyser	Assay kit & analyser	Assay kit & analyser	Assay kit & analyser	Assay kit & analyser
Quality checks	QuikRead® CRP control (68296) and QuikRead® go CRP control High (137071) are intended for routine quality control of CRP assays by the QuikRead® go instrument. Low and high conc. approx. 30 and 85 mg/L. Self-diagnosis operational checks	QuikRead® CRP control (68296) and QuikRead® go CRP control High (137071) are intended for routine quality control of CRP assays by the QuikRead® go instrument. Low and high conc. approx. 30 and 85 mg/L. Self-diagnosis operational checks	QuikRead® CRP control (68296) is intended for routine quality control of CRP assays by the QuikRead® 101 instrument. Target control conc. approx. 50 mg/L	Alere Afinion™ CRP Control from Alere is recommended for routine quality control testing with each new lot or delivery of new CRP test kits.	Alere Afinion™ CRP Control is recommended for routine quality control testing with each new lot or delivery of new CRP test kits.
Training & support	Additional costs associated with training. No details provided.	Additional costs associated with training. No details provided.	Additional costs associated with training. No details provided.	Manufacturer provides online learning videos and on-site training at no extra cost.	Manufacturer provides online learning videos and on-site training at no extra cost.
Warranty	2 years	2 years	2 years	12 months	12 months

	Technology				
Semi-/quantitative	Quantitative CRP analysers				
Device type	Assay kit & analyser instrument	Assay kit & analyser instrument	Assay kit & analyser instrument	Assay kit & analyser instrument	Assay kit & analyser instrument
Proprietary name	Eurolyser CRP assay and Cube S Analyser	iChroma™ CRP test cartridge <u>and</u> iChroma™ Reader	AFIAS™ CRP test cartridge <u>and</u> AFIAS 1™	AQT90 Flex CRP assay <u>and</u> AQT90 Flex analyser	Microsemi CRP reagent unit <u>and</u> Microsemi
Manufacturer	Eurolyser Diagnostica	Boditech Med	Boditech Med	Radiometer Medical ApS	Horiba Ltd
Reference codes	Eurolyser CRP assay: ST 0100 CRP test kit (32 tests) ST 0102 CRP test kit with integrated capillary (32 tests) ST 1000 CRP control kit (2 x 2ml)(low/high) Cube S analyser: CA 0110	iChroma™ CRP test cartridge for use with iChroma™ Reader Reference codes not reported.	AFIAS™ CRP for use with AFIAS 1™ Analyser	AQT90 Flex CRP Reagent pack (capacity for 200 separate tests and waste disposals) AQT90 Flex immunoassay analyser 393-838 Reference code from 2008 CE declaration (March 2015)	Microsemi CRP Reagent Unit (50 tests per cartridge, 2 cartridges per box) Microsemi analyser
Class/GMDN code	General Category IVD, CE marked in accordance with the IVD directive 98/79/EC	General Category IVD, CE marked in accordance with the IVD directive 98/79/EC	General Category IVD, CE marked in accordance with the IVD directive 98/79/EC	General Category IVD, CE marked in accordance with the IVD directive 98/79/EC; GMDN code 53705	General Category IVD, CE marked in accordance with the IVD directive 98/79/EC
Additional tests	Microalbumin, D-Dimer, Ferritin, iFOB, K ⁺ , Lipoprotein A, Troponin I, ASO, CRP, hsCRP, Cystatin C (GFR), Hb, HbA1c, PT (INR)	Troponin I, CK-MB, myoglobin, hsCRP, PSA, AFP, HbA1C, cortisol, malaria, reumafactor IgM, D-dimera, CEA ^b , TSH ^b , T4 ^b , FSH ^b , hCG ^b , LH ^b , prolactin ^b , testosterone ^b , ferritin ^b , iFOB ^c , microalbumin ^c	Quantitative testing possible using c-tip for TSH, PCT, and HbA1c	D-dimer, beta-hCG, troponin I, troponin T, CK-MB, myoglobin, NT-proBNP	WBC, RBC, Hb, Ht, platelets, lymphocytes, monocytes, granulocytes (calculated: MCV, MCH, MCHC, RDW, PDW, MPV)

	Technology				
Semi- /quantitative	Quantitative CRP analysers				
Device type	Assay kit & analyser instrument	Assay kit & analyser instrument	Assay kit & analyser instrument	Assay kit & analyser instrument	Assay kit & analyser instrument
Method	Immunoturbidimetric assay	Fluorescence sandwich immunoassay	Fluorescence immunoassay	Solid phase sandwich immunoassay	Immunoturbidimetric assay
Sample size & type (+alternative materials)	5 µL capillary blood sample (venous blood/ serum)	10 µL capillary blood sample (venous blood/ plasma/serum)	10uL or 50uL capillary blood sample from finger or heel (whole blood/ plasma/serum)	2 mL venous blood sample (plasma)	18 µL capillary blood sample + dead volume in the tube to 100 µL. (venous blood)
Analytical range (whole blood)	2.0 – 240 mg/L CRP	2.5 – 300 mg/L CRP	0.5~200 mg/L CRP	5 – 500 mg/L CRP	2.0 – 230 mg/L CRP
Calibration	No – automatic	No	Yes. ID Chip recorded once for each specific lot.	Yes. Adjustment needed when using a new lot no. reagent pack (time needed: 48 mins).	No
Haematocrit auto-correction	Yes ^a	No	No	Yes ^a	Yes ^a
Special storage requirements for test (e.g. refrigeration)	Storage in refrigerator (2-8°C). Allow single test at least 10 mins to warm up to room temperature.	Storage in refrigerator (2-8 °C). Allow detection buffer (DB) tube to attain room temperature for 30 mins before performing test. 2-8°C for DB / 4-30°C for cartridge.	Storage in refrigerator (2- 8°C).	No special storage requirements. Closed analysis system.	No special storage requirements stated on company brochure.
Analyser size and weight	Instrument: 16 x 13 x 14.5 cm 2.4 kg	18.5 × 8 × 25 cm 1.3 kg	32 x 20 x 18 cm 3.9 kg	45 × 46 × 48 cm 35 kg	43 × 26 × 45 cm 19 kg

	Technology				
Semi- /quantitative	Quantitative CRP analysers				
Device type	Assay kit & analyser instrument	Assay kit & analyser instrument	Assay kit & analyser instrument	Assay kit & analyser instrument	Assay kit & analyser instrument
Analyser warm-up time	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported
Performance time for pre- and actual analysis	5 min (= 1 min + 4 min)	5 min (= 2 min + 3 min)	5 min (= 2 min + 3 min)	13.5 min (= 30 sec + 13 min) Add 4 mins to install reagent pack if necessary	4.5 min (= 30 sec + 4 min)
Practical aspects of test	Automated, maintenance-free analysis with pre-set calibration curves & auto-self-test routine. Integrated capillary not always easily filled with blood.	Allow detection buffer tube to attain room temperature for 30 mins before performing test. Relatively complicated preanalytical handling using sample with detection buffer. Requirement to shake 10 times and discard first 2 drops before adding 2 drops to test cartridge. Portable analyser.	Semi-automatic immunodiagnostic device which uses all-in-one cartridges; it automatically mixes and dispenses samples when user loads sample only. Desktop analyser (but easy to carry). Empty the C-tip waste box daily.	The system minimises pre-analytical sample handling and utilises a closed sample system for reagent mixing and measurement. No contact with blood or waste. Needs venous blood samples and involves considerable time for analysis. Up to 15 cartridges placed in inlet with up to 16 tests each.	CRP measurement only possible in combination with haematology parameters. All-in-one: 3 reagents in the same cartridge and no need for cartridge removal after use.
Connectivity	Yes. Eurolyser CUBE is suited for connecting to eHealth services due to its internet and network capable android application on the tablet PC.	Yes. Online connection indirectly possible with LIS.	Yes. LIS / HIS communication.	Yes. Online connection possible with HIS and LIS.	Yes. Online connection possible with LIS.

	Technology				
Semi-quantitative	Quantitative CRP analysers				
Device type	Assay kit & analyser instrument	Assay kit & analyser instrument	Assay kit & analyser instrument	Assay kit & analyser instrument	Assay kit & analyser instrument
Print function	Seiko DPU-414 thermal printer & Seiko Label Printer 650 SE are optional accessories	Printer (optional)	Data output via Internal Printer	Hardware includes 4" thermal-sensitive printer	Integrated thermal printer
Data storage on device	Yes. Data transfer is possible to external devices	No details reported	Yes. 5,000 patient results	Yes. 2,000 patient results	Yes. 180 patient results
Device lifespan	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported
Maintenance	Designed as maintenance-free. Instrument is calibrated at the factory and has an internal self-check procedure during every measurement.	No details reported	No details reported	No details reported	Refer to "zero-maintenance" concept applicable to the technology.
Software updates	Embedded software and new versions are released for free when new features or functionality improvements are added. Updated via the CUBE app.	No details reported	No details reported	No details reported	No details reported

	Technology				
Semi-quantitative	Quantitative CRP analysers				
Device type	Assay kit & analyser instrument	Assay kit & analyser instrument	Assay kit & analyser instrument	Assay kit & analyser instrument	Assay kit & analyser instrument
Quality checks	The CUBE system uses single-use reagents, and internal measurements are to be performed once a week. Integrated QC system.	No details reported	No details reported	Built in quality control for continuous analyser performance evaluation. Liquid quality control (LQC) materials for the AQT90 FLEX analyser help estimate the precision of test results and detect systematic analytical deviations that may arise from reagent or analyser variation.	Quality control target values uploaded by flash card.
Training & support	Online video tutorials for analyser set up and training.	No details reported	No details reported	No details reported	No details reported
Warranty	No details reported	No details reported	No details reported	No details reported	No details reported

	Technology				
Semi-/quantitative	Quantitative CRP analysers		Semi-quantitative CRP tests		
Device type	Assay kit & analyser instrument	Assay kit & analyser instrument	CRP test strips		Single-use disposable test
Proprietary name	spinit® CRP disposable disc <u>and</u> spinit® instrument	CRP IS™ test kits <u>and</u> Innovastar™ analyser	Actim® CRP dip sticks	Cleartest® CRP strips	FebriDx®
Manufacturer	Biosurfit	DiaSys Diagnostic	Medix Biochemica	Servoprax	RPS Diagnostics
Reference codes	spinit® CRP disposable disc (20 test kit size) Reference codes not reported	CRP IS™ test kits 270699910761 (50 determinations per test kit) 270699910760 (100 determinations per test kit) <u>and</u> Innovastar™ analyser	Actim® CRP kit 31031ETAC (20 CRP test packs)	Cleartest® CRP strips C3 4050 (10 and 20 CRP test packs)	FebriDx® BP0036 (25 CRP test kit)
Class/GMDN code	General Category IVD, CE marked in accordance with the IVD directive 98/79/EC	General Category IVD, CE marked in accordance with the IVD directive 98/79/EC	General Category IVD, CE marked in accordance with the IVD directive 98/79/EC	General Category IVD, CE marked in accordance with the IVD directive 98/79/EC	General Category IVD, CE marked in accordance with the IVD directive 98/79/EC; GMDN: 64042.
Additional tests	Hb1Ac and other blood components (total leucocytes, white blood cells and haematocrit)	Glucose, haemoglobin, HbA1c	No	No	MxA
Method	Multi-method combination of immunoassay, haematology and clinical chemistry targets in a disposable test panel	Immunoturbidimetric test	Immunochromatographic	Immunochromatographic	Lateral flow immunoassay

	Technology				
Semi-/quantitative	Quantitative CRP analysers		Semi-quantitative CRP tests		
Device type	Assay kit & analyser instrument	Assay kit & analyser instrument	CRP test strips		Single-use disposable test
Sample size & type (+ alternatives)	5 µL capillary blood sample (whole blood (venous and capillary), serum and plasma)	10 µL capillary blood sample (whole blood and plasma)	10 µL capillary blood sample (can also sample from anti-coagulated whole blood)	10 µL capillary blood sample (can also sample from anti-coagulated whole blood)	5 µL capillary blood sample
Analytical range (blood)	2 – 180 mg/L CRP	5 - 400 mg/L CRP	0 – >80 mg/L CRP	0 – >80 mg/L CRP	Qualitative thresholds: CRP ≥ ~ 20 mg/L MxA ≥ ~40 ng/mL
Calibration	No	No – precalibrated tests. But original calibration stability for 9 months only. To ensure measuring accuracy of the parameter reagent lot in use, recalibration is recommended.	N/A	N/A	N/A
Haematocrit auto-correction	No	Yes ^a	No	No	No
Special storage requirements for test (e.g. refrigeration)	Storage in refrigerator (2 - 8 °C)	Ready-to-use unit dose test. Shelf life 18 months from production.	Storage at 2 to 25 °C. Stored unopened, Each component can be used until the expiry date marked on the component.	Storage at 2 - 30 °C.	No refrigeration or special storage conditions required. The shelf-life for the test kits is 2 years at room temperature.
Analyser size and weight	24 x 22 x 31 cm 4 kg	20 x 15 x 17 cm 4 kg	N/A	N/A	N/A

	Technology				
Semi-/quantitative	Quantitative CRP analysers		Semi-quantitative CRP tests		
Device type	Assay kit & analyser instrument	Assay kit & analyser instrument	CRP test strips		Single-use disposable test
Analyser warm-up time	No details reported	No details reported	N/A	N/A	N/A
Performance time for pre- and actual analysis	5 min (= 1 min* + 4 min) (*however wait-time of at least 3 mins after fridge removal before opening pouch)	8 min (= 1 min + 7 min)	7.5 min (= 2.5 min + 5 min)	7.5 min (= 2.5 min + 5 min*) (*analysis time should not be later than 10 min)	10 min (= performance + time to result). Analysis time should not exceed 3 hours of the results being displayed.
Practical aspects of test	Must remove disc from refrigerator and wait at least 3 minutes before opening pouch.	Fully automated system – no manual steps required during measurement. Single cartridge containing all reagents needed for testing. Precalibrated tests – no time-consuming calibration.	Relatively complicated pre-analytical handling, semi-quantitative, inter-observer variation, cut-off at 80 instead of 100 mg/L.	Relatively complicated pre-analytical handling, semi-quantitative, inter-observer variation, cut-off at 80 instead of 100 mg/L.	FebriDx [®] does not require any additional ancillary equipment. FebriDx [®] “high CRP” reading suggests ≥ 20mg/L.
Connectivity	Yes. LIS / HIS communication	No details reported	N/A	N/A	N/A
Print function	Print-out of test results in standard labels with printer (optional accessory)	No details reported	N/A	N/A	N/A
Data storage on device	Yes	50 results			Results display for 3 hours.

	Technology				
Semi-/quantitative	Quantitative CRP analysers		Semi-quantitative CRP tests		
Device type	Assay kit & analyser instrument	Assay kit & analyser instrument	CRP test strips		Single-use disposable test
Device lifespan	Not reported	Not reported	Single-use strip	Single-use strip	Single-use disposable test. Shelf life of 2 years at room temperature.
Maintenance	No maintenance as per manufacturer website	No details reported	N/A	N/A	N/A
Software updates	No details reported	Link to IS Software for software download and update instructions	N/A	N/A	N/A
Quality checks	A self-check is performed automatically when running a test	No details reported	N/A	N/A	External controls are available.
Training & support	No details reported	No details reported	Not reported	Not reported	Training provided through UK distributor as well as RPS Detectors.com or FebrDx.com (NICE MIB July 2017)
Warranty	No details reported	No details reported	N/A	N/A	N/A

Abreviaturas: ACR (Cociente albúmina/creatinina); AFP (Alfa-fetoproteína); ASO (Anti-Estreptolisina-O); CEA (Glucoproteína oncofetal); CK-MB (Creatina quinasa muscular o cerebral); FSH (Hormona foliculoestimulante); GMDN (Sistema Global de Nomenclatura de Dispositivos Médicos); Hb (hemoglobina); HbA1c (hemoglobina glicosilada); hCG (Gonadotropina coriónica humana); HIS (Sistema de información del hospital); hsCRP (PCR hipersensible); Ht (hematocrito), iFOB (prueba inmunquímica de hemoglobina en heces), iVD (diagnóstico *in vitro*); K+ (Potasio); LH (Hormona luteinizante); LIS (Sistema de información del laboratorio); MCH (Hemoglobina corpuscular media); MCHC (Concentración de hemoglobina corpuscular media); MCV (Volumen corpuscular medio); MPV (Volumen plaquetario medio); MxA (Proteína A de resistencia a mixovirus); N/A (no aplica); NT-proBNP (Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral); PCT (Procalcitonina); PDW (ancho de distribución plaquetaria); PSA (antígeno prostático específico); PT(INR) Tiempo de protrombina (Relación Normalizada Internacional) ; RBC (glóbulo rojo); RDW (ancho de distribución de los glóbulos rojos); Strep A (Streptococcus pyogenes); T4 (Tiroxina); TSH (Hormona estimulante de la tiroides); U-ALB (Prueba cuantitativa de albumina en muestras de orina); WBC (glóbulo blanco).

Notas a pie de página: a. Si el valor de Hct está fuera del rango de 20-60 %, no se informará sobre resultados de PCR y se mostrará un código informativo. En esos casos, se recomienda usar muestras de suero o plasma en el análisis de PCR; b. Solo para suero/pasma, necesario paso de centrifugado; c. Orina/heces.

Fuentes incluidas: Brouwer (2015)[16] ; Minnaard (2013) [18], informes breves de innovación Medtech NICE para QuikRead® [33], Alere Afinion™ [32] y FebrDx® [34]; presentación de expedientes de Orion, Abbott, Medix Biochemica y RPS Diagnostics, e información disponible en las páginas web de los fabricantes.

Anexo 3. Estado de regulación de las tecnologías

Table A16. Regulatory status

Model	Coun try	Institution issuing approval	Authorisation status yes/no/ ongoing	Verbatim wording of the (anticipated) indication(s)	Specified contra- indications	Date of approval (include expiry date for country of assessment)	Launched yes/no If no include date of launch	Approval number (if available)
Quantitative CRP analysers								
QuikR ead go [®] CRP assay and QuikR ead go [®] instru ment	Valvira, Finland	CE mark	Yes	QuikRead go [®] CRP (Cat.No. 135171) The QuikRead go [®] CRP test is intended for quantitative determination of CRP (C- reactive protein) in whole blood, serum and plasma using the QuikRead go [®] instrument. For in vitro diagnostic use only.	Diagnostic and treat- ment decisions must al- ways be made by the healthcare profes- sional in the light of all clinical infor- mation on the pa- tient, nev- er on the QuikRead ® test result only.	2010	Yes	
QuikR ead go [®] CRP assay and QuikR ead go [®] instru ment	USA	FDA		QuikRead go [®] CRP (Cat.No. 145215) The QuikRead go [®] CRP test is an immunoturbidimetric assay for the in vitro quanti- tative determination of C- reactive protein (CRP) in K2- EDTA and lithium heparin whole blood, K2-EDTA and lithium heparin plasma and in serum samples. The test is carried out by means of the QuikRead go [®] instru- ment. Measurement of C- reactive protein aids in the evaluation of injury to body tissues, and infection and inflammatory disorders. The instrument and assay are for use by trained professionals in the clinical laboratory. For in vitro diagnostic use only. Not for point-of-care use.		2016	Yes	

Model	Country	Institution issuing approval	Authorisation status yes/no/ongoing	Verbatim wording of the (anticipated) indication(s)	Specified contra-indications	Date of approval (include expiry date for country of assessment)	Launched yes/no If no include date of launch	Approval number (if available)
QuikRead go[®] CRP+Hb assay and QuikRead go Instrument	Valvira, Finland	CE mark		QuikRead go [®] CRP+Hb (Cat. No. 140068) The QuikRead go [®] CRP+Hb test is intended for quantitative determination of CRP (C-reactive protein) in whole blood, serum and plasma and for quantitative determination of haemoglobin (Hb) in whole blood using the QuikRead go [®] instrument. For in vitro diagnostic use only.		2012	Yes	
QuikRead[®] CRP assay and QuikRead[®] 101 Instrument	Valvira, Finland	CE mark		QuikRead [®] CRP (Cat. No. 67961) For quantitative determination of CRP (C-reactive protein) in whole blood, serum or plasma, using the QuikRead [®] 101 Instrument. For in vitro diagnostic use.		2003	Yes	
QuikRead[®] CRP assay and QuikRead[®] 101 Instrument	Valvira, Finland	CE mark		QuikRead [®] CRP with pre-filled cuvettes (Cat. No. 134192) For quantitative determination of CRP (C-reactive protein) in whole blood, serum or plasma, using the QuikRead [®] 101 instrument. For in vitro diagnostic use.		2003	Yes	
NycoCard[™] CRP assay and NycoCard[™] Reader II	Norway	CE mark	Yes	NycoCard [™] CRP is an <i>in vitro</i> diagnostic test for the quantitative determination of C-reactive protein (CRP) in human whole blood and in human serum and plasma. The measurement of CRP provides information for the detection and evaluation of infection, tissue injury, inflammatory disorders and associated diseases.	Not available		Yes	

Model	Country	Institution issuing approval	Authorisation status yes/no/ongoing	Verbatim wording of the (anticipated) indication(s)	Specified contra-indications	Date of approval (include expiry date for country of assessment)	Launched yes/no if no include date of launch	Approval number (if available)
Alere Afinion™ CRP assay and Alere Afinion™ AS100⁺ or Alere Afinion™ 2⁺⁺ Analyser	Norway	CE mark	Yes	Alere Afinion™ CRP is an in vitro diagnostic test for the quantitative determination of C-reactive protein (CRP) in human whole blood and in human serum and plasma. The measurement of CRP provides information for the detection and evaluation of infection, tissue injury, inflammatory disorders and associated diseases.	Not available	May 2005	Yes	Not available
Eurolyser CRP assay and Cube Analyser	Austria	CE mark	Yes		Not available	10-03-2010	Yes	
Eurolyser CRP assay and Cube S Analyser	Austria	CE mark	Yes		Not available	10-03-2010	Yes	
Eurolyser CRP assay and Eurolyser smart 700/340	Austria	CE mark	Yes		Not available	04-05-2008	Yes	
Eurolyser CRP assay and Eurolyser smart 700/546	Austria	CE mark	Yes	The Eurolyser smart (single method automated reading technology 546 is intended to provide a precise, user-friendly measurement system for rapid, direct ascertainment of CRP /hsCRP concentrations from whole blood and serum, as a true point-of-care system.	Not available	10-03-2010	Yes	

Model	Country	Institution issuing approval	Authorisation status yes/no/ongoing	Verbatim wording of the (anticipated) indication(s)	Specified contra-indications	Date of approval (include expiry date for country of assessment)	Launched yes/no If no include date of launch	Approval number (if available)
iChroma™ CRP test cartridge and iChroma™ Reader	UK	CE mark	Yes	Not available	Not available	04-11-2014 Expiry date: 02/11/2019	Yes	
iChroma™ CRP test cartridge and iChroma™ Reader	US	FDA	Yes	Not available	Not available	13-07-2007	Yes	
AQT90 Flex CRP assay and AQT90 Flex™ analyzer	Denmark	CE mark	Yes	The AQT90 FLEX analyzer is an immunoassay instrument based on the quantitative determination of time-resolved fluorescence to estimate the concentrations of clinically relevant markers on whole-blood and plasma specimens to which a relevant anticoagulant has been added. It is intended for use in point-of-care and laboratory settings.		01-2008	Yes	
Microsemi™ CRP Reagent Unit		CE mark	Yes				Yes	
spinit® CRP disposable disc and spinit® instrument	Portugal	CE mark	Yes	spinit® is a fully automated Point-of-Care diagnostics solution designed to deliver quantitative measurement of blood parameters to physicians in minutes. spinit® CRP disposable disk is used with the spinit® instrument as a quantitative assay for the measurement of CRP concentration in whole blood (venous and capillary), serum and plasma samples.	Not available	06-2016	Yes	Not available

Model	Country	Institution issuing approval	Authorisation status yes/no/ongoing	Verbatim wording of the (anticipated) indication(s)	Specified contra-indications	Date of approval (include expiry date for country of assessment)	Launched yes/no if no include date of launch	Approval number (if available)
				This type of assay is used for the detection and evaluation of infection, tissue injuries, inflammatory responses and associated diseases.				
CRP IS™ test kits and Innova star™ analyser		CE mark	Yes			21-07-2016		
Semi-quantitative CRP tests								
Actim® CRP dip sticks	Finland	CE mark	Yes	The Actim® CRP test is a visually interpreted, semi quantitative immunochromatographic dipstick test, which is used for determination and monitoring of CRP concentrations in whole blood samples. The test is intended for professional use.	Not available	01-06-2015		
Cleartest® CRP strips								
FebriDx®	US	CE Mark	Yes	FebriDx® is a rapid immunoassay for the visual, qualitative, in vitro detection of elevated levels of both MxA and CRP directly from peripheral whole blood. The test measures a clinically significant immune response to a suspected invasive viral and/or bacterial infection in patients older than 1 years that present within 3 days of an acute onset fever (exhibited or reported) and within 7 days of new onset respiratory symptoms consistent with a community-acquired upper respiratory infection. The FebriDx® test aids in the	The following conditions could lead to erroneous results: • Current immunosuppressive state or use of immunosuppressive drugs. • Current use of oral anti-infective	October 2014 Approval; Updated registration July 2018	No launch yet. Anticipated European launch September 2018.	

Model	Country	Institution issuing approval	Authorisation status yes/no/ongoing	Verbatim wording of the (anticipated) indication(s)	Specified contra-indications	Date of approval (include expiry date for country of assessment)	Launched yes/no If no include date of launch	Approval number (if available)
				clinical identification of patients with an underlying acute respiratory viral infection from either Influenza A/B, Adenovirus, Respiratory Syncytial Virus, Metapneumovirus, Parainfluenza Virus, Rhinovirus, Coronavirus, Cytomegalovirus, Herpes Simplex Virus, and Epstein-Barr Virus; and/or patients with a clinically significant immune response consistent with an underlying bacterial infection. The test is intended for professional use in an outpatient setting and should be used in conjunction with other clinical evidence including laboratory, radiographic, and epidemiological information. Negative results do not preclude respiratory infection (e.g. rhinovirus, coronavirus) and should not be used as the sole basis for diagnosis, treatment, or other clinical and patient management decisions. In addition to utilizing radiography and clinical presentation to aid in diagnosis, additional laboratory testing (e.g. bacterial and viral culture, immunofluorescence, and polymerase chain reaction [PCR]) may be used to confirm whether a specific respiratory pathogen exists.	drugs. • Current use of interferon therapy (e.g. for multiple sclerosis, HIV, hepatitis B/C). - Live viral immunization within the last 14 days. - Major trauma, major surgical intervention, and severe burns within the preceding 14 days. • Chronic fevers lasting more than 7 days.			

Sources: Dossier submissions from Orion, Abbott, Medix Biochemica and RPS Diagnostics, and available information from manufacturers' websites.

Anexo 4. Estado de situación y reembolso de la tecnología en el entorno europeo²

Table A17. Summary of (reimbursement) recommendations in European countries for CRP POCT

Country	Implementation of CRP POCT	Status of recommendation (positive/negative/ongoing/not-assessed/no detail available)	If positive, level of reimbursement*
Belgium	Yes [99]	No details available	No details available
Czech Republic ^b	Yes[52]	No details available	No details available
Denmark ^b	Yes[131]	Positive	about DKK 65-77 per test ^b
Estonia	Yes[52, 128]	No details available	No details available
Finland	Yes[296]	No details available	No details available
Germany ^{a, b}	Yes[52] (ambulatory care setting only) ^a	Positive, also under assessment appears to be ambulatory care setting only) ^a	€1.15 per test in general laboratory, €4.90 in special laboratory ^a
Hungary ^{a,b}	Yes	Positive (reimbursed regardless of test product) ^a	No price available
Ireland	No	Not assessed	Not relevant
Italy ^a	Yes (inpatient & outpatient settings only) ^a	Positive (tests are performed and reimbursed in the NHS, but this may vary between regions. CRP POCT is not reimbursed by the NHS in primary care)	About €3.87/test ^a
Lithuania ^a	Yes (inpatient & outpatient settings only) ^a	Positive (inpatient and out-patient only)	No price available
Netherlands ^{a, b}	Yes[52]	Positive (depending on the indication (e.g. pneumonia)) ^a	About €3.90/test ^b
Norway ^{a,b}	Yes[52]	Positive (CRP tests are reimbursed; CRP POCT are the most widely used)	NOK 42/test ^b
Poland ^{a, b}	Yes (primary care, ambulatory & hospital setting) ^a	Positive	No price available
Slovakia ^b	Yes	No details available	No details available
Slovenia ^a	Yes (emergency and primary care settings)	Positive (higher costs for CRP POCT than lab test) ^a	No details available
Spain	No details available	No details available	No details available
Sweden	Yes[52]	No details available	No details available
Switzerland ^{a, b}	Yes[52]	Positive (regardless of setting; fixed price per test) ^a	CHF 10 ^b
United Kingdom ^a	Yes[42, 44]	Negative (non-mandatory recommendation in guideline)	No price available

Abbreviations: CHF – Swiss Franc; DKK – Danish Krone; NHS – National Health Service; NOK – Norwegian Krone.

Sources: a. Feedback from WP4 partners; b. Dossier submission from Orion on availability of QuikRead® (and price if available) in European countries.

Anexo 5. Eficacia clínica²

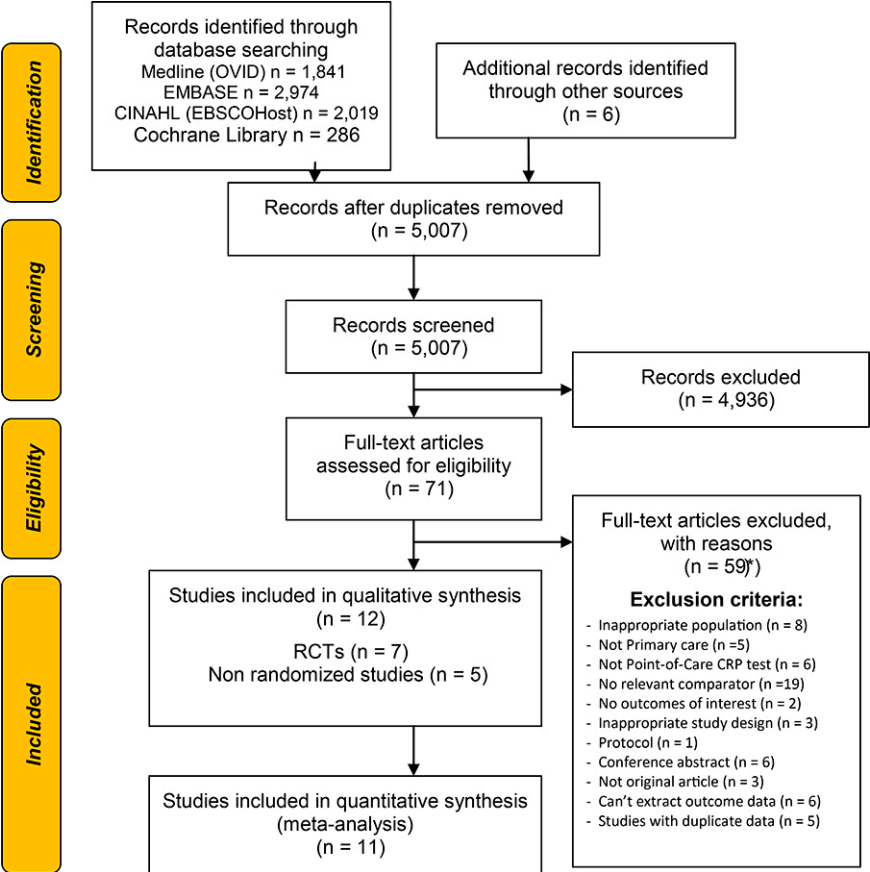
5.1 Preguntas de investigación - Revisión sistemática 1

Elemento	Pregunta de investigación
Cambios en el manejo (EA del modelo principal de diagnóstico)	
D0021	¿Cómo cambia el uso de POCT de la PCR las decisiones de manejo de los médicos?
Eficacia (Evaluación de la eficacia relativa EA)	
D0001	¿Cuál es el beneficio esperado de esta intervención en la mortalidad? Se solapa con C0008 - seguridad del paciente
D0005	¿Cómo afecta la tecnología a los síntomas y hallazgos (gravedad, frecuencia) de la enfermedad o afección? Se solapa con C0008 - seguridad del paciente
D0006	¿Cómo afecta la tecnología la progresión (o recurrencia) de la enfermedad o al estado de salud? Se solapa con C0008 - seguridad del paciente
D0011	El uso de POCT de la PCR para guiar la prescripción antibiótica, ¿reduce los eventos adversos como resultado de la menor tasa de prescripción de antibióticos en comparación con la atención convencional?
D0012	¿Cuál es el efecto de la POCT de la PCR en la calidad de vida relacionada con la salud?
D0013	¿Cuál es el efecto de la POCT de la PCR en la calidad de vida específica de la enfermedad?
D0017	¿Quedaron satisfechos los pacientes con el uso de POCT de la PCR para guiar la prescripción de antibióticos para sus infecciones respiratorias?

5.2 Selección de los estudios

Búsqueda bibliográfica y proceso de selección de estudios para la revisión sistemática 1 (eficacia y seguridad).

Figura 4: Esquema de la revisión sistemática 1 (eficacia y seguridad)



* Se excluyeron algunos estudios por más de una razón y por lo tanto se dieron 64 razones de exclusión del texto completo para 59 estudios.

Se identificaron un total de 5.007 artículos mediante búsquedas en bases de datos y de documentos procedente de la industria. Tras filtrar por título y *abstracts*, 71 artículos fueron identificados como potencialmente relevantes. De ellos, 59 artículos fueron excluidos por las razones que aparecen en la Figura 4. La razón más común de exclusión fue la falta de un grupo comparador relevante. La mayoría de esos estudios eran estudios

observacionales que informaban sobre POCT de la PCR frente a no utilizar la POCT de la PCR, pero tras lectura del texto completo de los artículos, quedó claro que todos los médicos tenían acceso a POCT de la PCR, solo que algunos decidían no usarlo. Esos estudios fueron excluidos porque no quedaba claro si usaban o no la POCT de la PCR ya fuera porque los médicos nunca lo usaban en su práctica clínica o porque tras la exploración clínica sentían que no era necesario. Cinco estudios presentaban datos duplicados que ya estaban incluidos [122-126]. Eso deja 12 estudios para la inclusión en la revisión sistemática 1 [127-138], de los cuales 11 fueron incluidos en el metaanálisis [127, 129-138]. El 12º estudio cumplía los criterios de inclusión, pero no presentaba suficiente información para poder extraer datos para el metaanálisis. A pesar de intentarlo no fue posible ponerse en contacto con el autor [128]. El estudio (Bjerrum *et al.* 2004) solo informaba sobre el resultado principal (el número de pacientes al que se le prescribían antibióticos en la consulta) y los hallazgos de este estudio se han incluido en la revisión narrativa para este resultado.

La búsqueda también identificó siete revisiones sistemáticas relevantes [24, 48, 49, 139-142]. Se examinaron esos estudios para buscar más referencias. Una revisión sistemática [48] incluía 4 estudios adicionales, de los cuales 2 fueron excluidos de este estudio ya que estaban duplicados [124], y dos fueron excluidos ya que las pruebas se hacían en el servicio de urgencias y por tanto no cumplían los criterios de inclusión. En la fase de establecimiento del alcance de esta evaluación, identificamos una revisión Cochrane relevante realizada por Aabenhaus *et al.* de 2014 [24]. Se tomó la decisión en ese momento de no actualizar directamente esa revisión ya que nuestra revisión incluía resultados adicionales de interés e incluía otros tipos de estudio (estudios observacionales además de ECAs). No obstante, sí que basamos nuestra revisión en la de Aabenhaus *et al.* También buscamos las referencias mencionadas por esos estudios en busca de artículos relevantes adicionales, pero no identificamos ninguno. También estudiamos los documentos de los fabricantes de los dispositivos buscando estudios adicionales. Identificamos 6 que parecían ser relevantes, pero tras leerlos en su totalidad fueron excluidos.

5.3 Calificación de calidad

Los datos sobre la calidad de las evidencias incluidas en esta revisión sistemática aparecen en el Apéndice de la versión original del informe.

5.4 Resultados

A continuación presentamos los resultados de eficacia y seguridad de utilizar POCT de la PCR para guiar la prescripción de antibióticos en pacientes con infecciones respiratorias agudas (IRA) en atención primaria (Revisión Sistemática 1).

Estudios incluidos

La revisión sistemática identificó 12 estudios que evaluaban la eficacia y seguridad de usar POCT de la PCR para guiar la prescripción de antibióticos en pacientes que acuden a atención primaria con IRA (Tabla 8). Cuatro estudios eran ECAs individualmente aleatorizados ($n = 3.345$) [130-132, 138], tres eran ECAs grupales ($n = 4.874$, tamaño de muestra modificado $n = 1.975$) [127, 129, 135] y cinco eran estudios no aleatorizados ($n = 8.998$ para cuatro estudios incluidos en el metaanálisis) [128, 133, 134, 136, 137]. Se puede ver una descripción detallada de los doce estudios en el Apéndice 1 (Tabla A6). El tamaño de la muestra de ECA grupales fue modificada, tal y como se describe en la sección 2.6.

Tabla 8: Principales características de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Author and year or study name	Study type	Number of patients	Intervention(s)	Main endpoints	Included in clinical effectiveness and/or safety domain
SR 1: Effectiveness and safety					
RCTs					
Andreeva 2014	Cluster RCT	179	CRP POCT (Afinion™ test system)	Antibiotic Rx at index consultation, Antibiotic Rx at 28 days F/U, Substantial improvement/complete recovery at 7 and 28 days, Mortality, Reconsultations	Effectiveness Safety
Cals 2009	Cluster RCT	431	CRP POCT NycoCard™ II reader	Antibiotic Rx at index consultation, Antibiotic Rx at 28 days F/U, Substantial improvement/complete recovery at 7 and 28 days, Mortality, Time to resolution of RTI symptoms, Reconsultations, Patient satisfaction	Effectiveness Safety
Cals 2010	RCT	258	CRP POCT QuikRead® CRP	Antibiotic Rx at index consultation, Antibiotic Rx at 28 days F/U, Substantial improvement/complete recovery at 7 and 28 days, Mortality, Antibiotic Rx for delayed used, Time to resolution of RTI symptoms, Reconsultations, Patient satisfaction	Effectiveness Safety
Diederichsen 2000	RCT	812	CRP POCT NycoCard™ reader	Antibiotic Rx at index consultation, Substantial improvement/complete recovery at 7 and 28 days	Effectiveness Safety
Do 2016	RCT	2,037	CRP POCT NycoCard™ analyser with NycoCard™ II reader	Antibiotic Rx at index consultation, Antibiotic Rx at 28 days F/U, Mortality, Time to resolution of RTI symptoms, Reconsultations, Hospitalisations, Patient satisfaction	Effectiveness Safety
Little 2013	Cluster RCT	4,264	CRP POCT QuikRead® CRP	Antibiotic Rx at index consultation, Mortality, Time to resolution of RTI symptoms, Reconsultations, Hospitalisation	Effectiveness Safety
Melbye 1995	RCT	239	CRP POCT NycoCard™ Reader	Antibiotic Rx at index consultation, Antibiotic Rx at 28 days F/U, Substantial improvement/complete recovery at 7 and 28 days	Effectiveness Safety

Author and year or study name	Study type	Number of patients	Intervention(s)	Main endpoints	Included in clinical effectiveness and/or safety domain
Non-randomised studies					
Bjerrum 2004	Observational study	367 GPs	CRP POCT	Antibiotic Rx at index consultation	Effectiveness
Jakobsen 2010	Observational	803	CRP POCT Nycocard™ CRP QuikRead® CRP	Antibiotic Rx at index consultation	Effectiveness
Kavanagh 2011	Pilot cross-sectional study	120	CRP POCT QuikRead® CRP	Antibiotic Rx at index consultation, Antibiotic Rx for delayed used, Reconsultations, Patient satisfaction	Effectiveness Safety
Llor (a) 2012	Non-randomised before-after study	3,356*	CRP POCT Nycocard™ CRP	Antibiotic Rx at index consultation	Effectiveness
Llor (b) 2012	Non-randomised before-after study	560*	CRP POCT Nycocard™ CRP	Antibiotic Rx at index consultation	Effectiveness

*Solo se incluyeron aquellos pacientes que habían recibido toda la intervención

Abreviaturas: CAP (NAC) - neumonía adquirida en la comunidad; CRP (PCR) - proteína C reactiva; DTA - Precisión de las pruebas diagnósticas; F/U - seguimiento; LRTI (IVRI) - Infección de las vías respiratorias inferiores; POCT - pruebas de laboratorios en el punto de atención; RCT (ECA) - ensayo clínico aleatorizado; Rx - prescripción.

Diez de los estudios se realizaron en Europa, uno en Rusia [127], y uno en Vietnam [132]. La duración del seguimiento iba de ningún seguimiento a 28 días. Todos los estudios incluidos informaban como mínimo sobre el resultado principal, es decir, si se prescribieron antibióticos en la consulta. Los síntomas presentados y los criterios de inclusión diferían entre estudios. Algunos estudios incluían solo pacientes con IVRI [127, 137, 138], otros solo pacientes con IVRS (sobretudo sinusitis) [128, 134, 136], y otros incluyeron tanto IVRI como IVRS [129-133, 135]. Algunos estudios incluyeron pacientes con exacerbaciones de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC) mientras que otros excluyeron a los pacientes crónicos. La mayoría de los estudios solo incluyeron adultos, pero tres incluyeron a adultos y niños [128, 131, 132]. Los estudios solían incluir más mujeres que hombres (Rango ECA, 57 – 72 % mujeres) (Apéndice 1, Tabla A6). Tres estudios recibieron financiación de los fabricantes de dispositivos de POCT de la PCR [130, 134, 138]. Los estudios identificados incluidos en esta evaluación de la eficacia relativa son solo para tres de los 15 dispositivos con marcado CE (QuikRead® CRP kit/QuikRead® 101, Alere Afinion™ CRP,

y NycoCard™ CRP para su uso con lectores NycoCard™ II). Los tres dispositivos son cuantitativos.

Los estudios no aleatorizados diferían sustancialmente de los ECAs por varias razones, y por ello han sido analizados independientemente. No solo diferían en términos de diseño del estudio, sino también en términos de acceso a la intervención. En los ECAs, todos los pacientes del grupo de intervención recibían la intervención, mientras que ningún paciente del grupo de control lo hizo. En los estudios no aleatorizados, el grupo de intervención tenía acceso a la POCT de la PCR, pero los médicos decidían si usarlo o no, mientras que el grupo de control no tenía acceso a esas pruebas.

Como había heterogeneidad clínica debido al espectro de infecciones respiratorias incluidas en cada estudio (Tabla A6), se ha usado un modelo de efectos aleatorios para el metaanálisis a no ser que se estipulase lo contrario.

D0021 - ¿Cómo cambia el uso de POCT de la PCR las decisiones de manejo de los médicos?

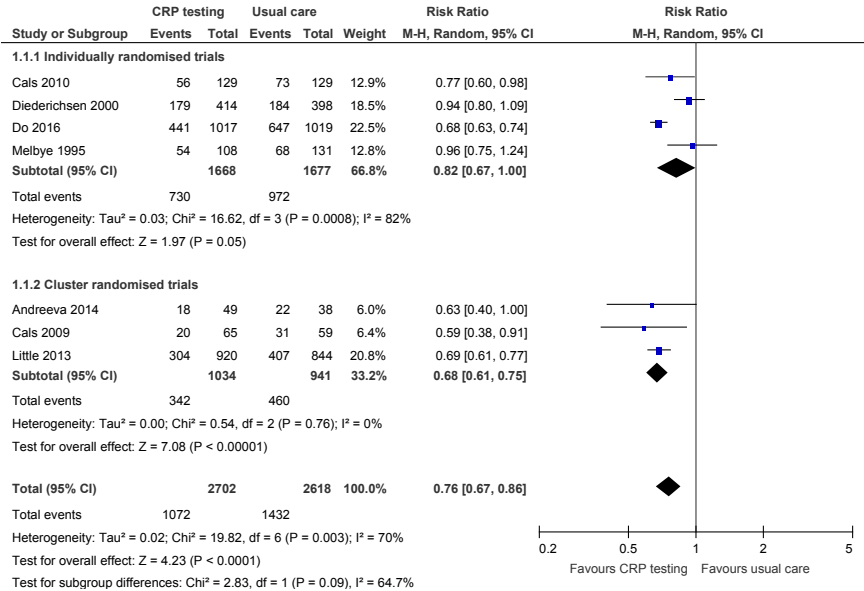
Número de pacientes a los que se les prescribe un antibiótico en la consulta.

Los 12 estudios (aleatorizado $n = 7$; observacional $n = 5$) informaron sobre este resultado [127, 129-138]. En el metaanálisis, los siete ECAs (estudios individualmente aleatorizados $n = 3.345$, los ensayos aleatorizados grupales con tamaños de muestra modificado $n = 1.975$) y cuatro estudios no aleatorizados ($n = 4.839$) mostraron estimaciones puntuales a favor de POCT de la PCR para reducir la prescripción de antibióticos, no obstante, en 4 de los estudios la diferencia no era estadísticamente significativa (Figura 5) [127, 131, 134, 138].

La estimación agrupada de los ECAs mostró una reducción estadísticamente significativa en la prescripción de antibióticos en el grupo de prueba de la PCR, comparado con la atención convencional (RR 0,76, IC 95 %: 0,67 – 0,86, $I^2 = 70$ %) (Figura 5). Había gran heterogeneidad en esta estimación agrupada (70 %). Esto no se debía a diferencias en el tipo de ensayo, ya que incluso en el análisis por subgrupo planificado, que agrupaba los ensayos basado en el tipo de aleatorización utilizado (individual o grupal), había mucha heterogeneidad en el grupo aleatorizado individualmente ($I^2 = 82$ %, $n = 4$), pero no en el grupo aleatorizado grupal ($I^2 = 0$ %, $n = 3$). Cuando se hizo un análisis de sensibilidad, mucha de la heterogeneidad observada en el subgrupo aleatorizado individualmente se debía al estudio de 2016 de Do *et al.* (I^2 desciende de 82 % a 5 % cuando se elimina el estudio) [132]. El estudio de Do *et al.* difiere de los otros estudios porque se realizó en Vietnam, mientras que los otros estudios se hicieron en Europa o Rusia. También mostró un nivel alto de prescripción de antibiótico en el brazo de

atención convencional, aunque excluyeron a pacientes con infecciones respiratorias graves. La inclusión del estudio de Do *et al.* en el metaanálisis de los ensayos aleatorizados individualmente produjo un efecto agrupado de POCT de la PCR en la prescripción de antibióticos de RR 0,82 (IC 95 %: 0,67 – 1,00, $I^2 = 82\%$, $n = 4$) cuando se eliminaba este ensayo, el RR era 0,90 (IC 95 %: 0,80 – 1,02, $I^2 = 5\%$, $n = 3$). Eliminar este estudio del análisis agrupado solo elimina una pequeña diferencia de la estimación del efecto agrupado global (RR 0,78, IC 95 %: 0,6667 – 0,92, $I^2 = 68\%$, $n = 6$). En el grupo de ensayos aleatorizados agrupados, había una reducción estadísticamente significativa en la prescripción de antibióticos en el grupo POCT de la PCR, comparado con la atención convencional (RR 0,68, IC 95 %: 0,6167 – 0,75, $I^2 = 0\%$). No obstante, cabe señalar que dos de esos tres estudios (Cals 2009 [129] y Little 2013 [135]) usaron un diseño factorial e incluyeron un elemento de comunicación, que según demostraron los autores tenía un efecto significativo en reducir la prescripción de antibióticos en la consulta tanto por sí solo como en combinación con POCT de la PCR. Eliminar estos estudios del metaanálisis solo obtuvo un pequeño efecto en la estimación agrupada (RR 0,80, IC 95 %: 0,6767 – 0,96, $I^2 = 77\%$).

Figura 5. Diagrama de efectos (*forest plot*): la prescripción de antibióticos en las consultas (ECA y ECAs agrupados)

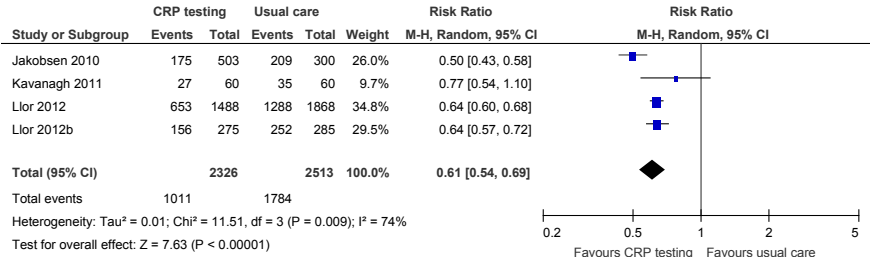


Los estudios observacionales muestran un efecto similar de POCT de la PCR en la prescripción de antibióticos con un RR agrupado de 0,61 (IC 95 %: 0,54 – 0,69) (Figura 6). Había gran heterogeneidad en la estimación agrupada $I^2 = 74\%$. En un análisis de sensibilidad, se identificó que el estudio de 2010 de Jakobsen *et al.*, era la fuente de la heterogeneidad. Al eliminar este ensayo del metaanálisis, el efecto de POCT de la PCR en la prescripción de antibióticos se mantuvo, pero la heterogeneidad disminuyó (RR 0,64, IC 95 %: 0,61 – 0,68, $I^2 = 0\%$, $n = 3$). El estudio de Jakobsen *et al.* comparaba la prescripción de antibióticos en Noruega y Suecia, donde las pruebas POCT de la PCR se usan en las consultas de manera rutinaria, con Gales en el Reino Unido, donde no está disponible para los médicos. Como Suecia, Noruega y Reino Unido tienen sistemas de sanidad diferentes y los pacientes pueden tener expectativas diferentes también sobre la prescripción de antibióticos, el grupo de control pudo no haber sido un comparador apropiado [133]. El estudio de 2004 de Bjerrum *et al.* también observó una diferencia significativa en la prescripción entre el grupo con POCT de la PCR y el grupo de atención convencional, pero los datos no estaban disponibles en un formato que permitiera extraer los datos para el metaanálisis (OR 0,43, IC 95 %: 0,33-0,58) [128].

El número de pacientes que son necesarios para el tratamiento (NNT) usando POCT de la PCR para ahorrar en prescripciones de antibióticos se calculó y se estimó entre 3 y 20 personas, dependiendo del tipo de estudio. Es decir:

- ECA (todos), NNT 10,0 (IC 95 %: 4,8 – 151,5).
- ECA (sin Do 2016), NNT 19,8 (IC 95 %: 9,0 – 102,0).
- ECA agrupados, NNT 6,3 (IC 95 %: 5,0 – 8,6).
- ECA + ECA agrupados, NNT 7,6 (IC 95 %: 5,2 – 14,4).
- ECA + ECA agrupados (sin Do 2016), NNT 9,0 (IC 95 %: 5,6 – 22,4).
- Estudios observacionales, NNT 3,5 (IC 95 %: 2,9 – 4,6).

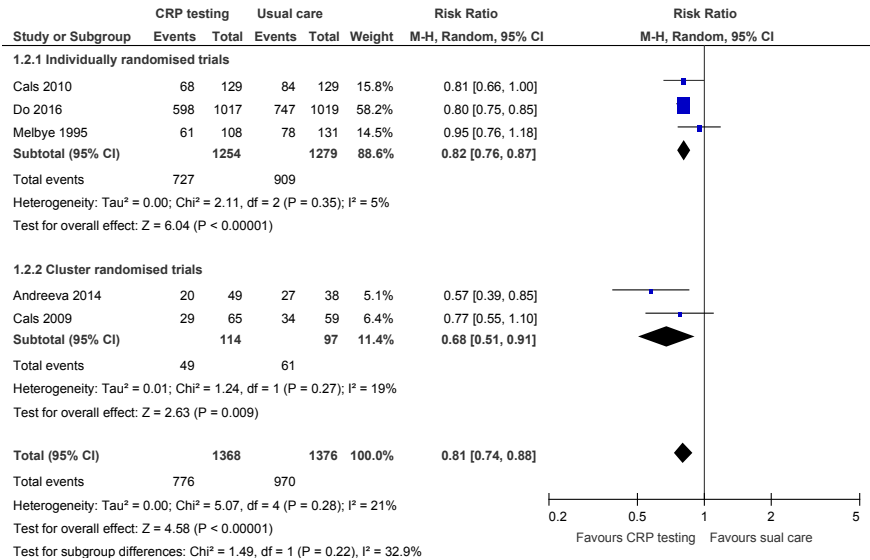
Figura 6. Diagrama de efectos (*forest plot*): prescripción de antibióticos en consulta (estudios no aleatorizados)



Número de pacientes a los que se receta antibiótico durante un seguimiento de 28 días.

Los cinco ECAs informaron sobre este resultado (Figura 7) [127, 129, 130, 132, 138], de los cuales tres eran estudios aleatorizados individualmente (n = 2533) y dos eran estudios aleatorizados agrupados (tamaño de la muestra modificado n = 211). Ningún estudio observacional ofreció información adicional sobre la prescripción más allá de la prescripción realizada en la consulta. Todos los estudios incluidos mostraron estimaciones puntuales a favor de POCT de la PCR para reducir la prescripción dentro de un periodo de 28 días RR 0.81 (IC 95 %: 0,74 – 0,88, I² = 21 %); no obstante, en tres de los estudios la diferencia no era significativa. No todos los estudios tuvieron un periodo de seguimiento de 28 días. El estudio de Melbye *et al.* tuvo un seguimiento de 21 días [138], mientras que los estudios de Do *et al.* y Andreeva *et al.* tuvieron un seguimiento de 14 días [127, 132]. No hubo indicaciones de que más pacientes recibiesen con posterioridad antibióticos durante el periodo de seguimiento en el grupo con POCT de la PCR comparado con el de atención convencional.

Figura 7. Diagrama de efectos (*forest plot*): la prescripción de antibióticos en un periodo de 28 días (ECA y ECAs agrupados)



Análisis planificado del subgrupo

El análisis del subgrupo fue realizado para las infecciones de las vías superiores (sinusitis, dolor de garganta, etc.) frente a las inferiores (bronquitis, exacerbaciones agudas de EPOC, neumonía, tos, etc.) para el resultado de la prescripción de antibiótico en la consulta. Ocho estudios (tres ECA [130, 135, 138], un ECA agrupado [127] y cuatro estudios no aleatorizados [133, 134, 136, 137]) proporcionaron datos sobre IVRI o IVRS o ambas (Figura 8 y Figura 9).

Figura 8. Diagrama de efectos (*forest plot*): la prescripción de antibióticos en las consultas para IVRI y IVRS (ECA y ECA agrupados)

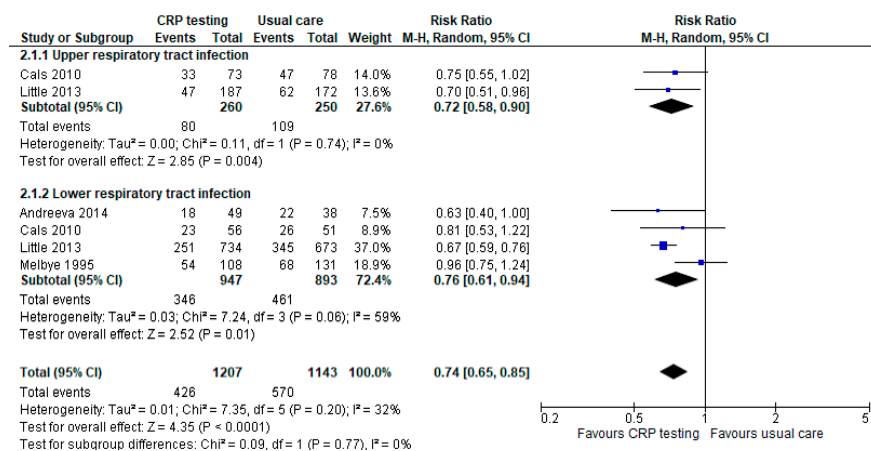
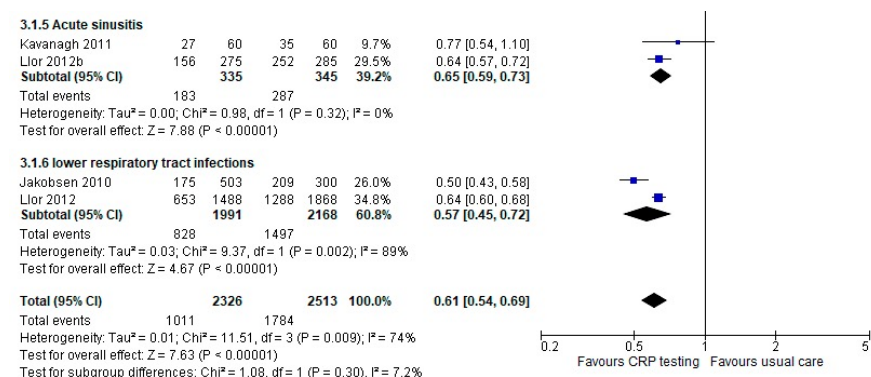


Figura 9. Diagrama de efectos (*forest plot*): la prescripción de antibióticos en las consultas para IVRI y IVRS (estudios no aleatorizados)



Dos ECAs proporcionaron datos sobre IVRS [130, 135]. En general, las estimaciones agrupadas muestran una reducción significativa en la prescripción de antibióticos entre el grupo de POCT de la PCR y el grupo de atención convencional para IVRS en ambos ECAs (RR 0,72, IC 95 %: 0,58 – 0,90, ($I^2 = 0\%$)). Los estudios no aleatorizados muestran un resultado similar. Ambos estudios tienen una estimación puntual a favor de POCT de la PCR, pero la diferencia no es estadísticamente significativa en el estudio de Kavanagh *et al.* mientras que sí lo es en el de Llor 2012. En general, la estimación agrupada muestra una reducción significativa en la prescripción de antibióticos entre el grupo de POCT de la PCR y el grupo de atención convencional (RR 0,65, IC 95 %: 0,59 – 0,73, $I^2 = 0\%$)).

Cuatro ECAs proporcionaron datos sobre IVRI [127, 130, 135, 138]. Tres de ellos no tenían una reducción significativa en la prescripción de antibióticos en el grupo POCT de la PCR comparado con el grupo de atención convencional [127, 130, 138], mientras que un estudio mostró una diferencia significativa [135]. El RR agrupado sugiere que la POCT de la PCR reduce la prescripción de antibióticos en pacientes con IVRI (RR 0,76, IC 95 %: 0,61 – 0,94), no obstante, hay una heterogeneidad sustancial ($I^2 = 59\%$). Este hallazgo está apoyado en dos estudios no aleatorizados (Llor 2012 y Jakobsen) con una estimación agrupada de RR 0,57 (IC 95 %: 0,45 – 0,72, $I^2 = 89\%$)).

Dos ECAs [131, 132] incluyeron adultos y niños. El estudio de Do *et al.* observó un efecto similar y significativo en el uso de POCT de la PCR en la prescripción de antibióticos para niños y adultos (niños $n = 1.028$, RR 0,69, 95 % IC: 0,6261 – 0,78; adultos $n = 1.008$, RR 0,67, 95 % IC: 0,6061 – 0,76; cohorte combinado $n = 2.036$, RR 0,68, RR: 0,6361 – 0,74). El estudio de Dierderichsen *et al.* también incluyó adultos y niños. Aunque no se notificaron por separado los datos de prescripción de antibióticos para niños y adultos, la revisión Cochrane de Aabenhaus *et al.* usó datos no publicados para calcular el efecto de la POCT de la PCR en niños y adultos por separado para este estudio y observó que no tenía un efecto significativo en la prescripción de antibióticos para ninguno de los grupos (niños $n = 139$, RR 1,09, IC 95 %: 0,70 – 1,71; adultos $n = 673$, RR 0,91, IC 95 %: 0,78 – 1,07) [24]. Como se mencionó anteriormente, el efecto de POCT de la PCR en la prescripción de antibióticos en la cohorte combinado en este estudio no fue significativo (niños y adultos $n = 812$, RR: 0,94, IC 95 %: 0,80 – 1,09).

Aunque no ha sido posible hacer un análisis de subgrupos basado en puntos de corte de la PCR, hubo la opción de hacer un análisis de subgrupos de los estudios en los que había una clara recomendación al médico basada en niveles específicos de PCR, sobre todo si la PCR era < 20 mg/L para no indicar antibióticos, para indicarlos cuando la PCR era > 100 mg/L y para usar el juicio clínico cuando la PCR estaba entre 20 y 99 mg/L de acuerdo con las

guías NICE para la neumonía. Cuatro estudios entran en esos criterios (véase Tabla 9 para ver la descripción de los algoritmos usados en cada estudio), dos ECAs aleatorizados individualmente [130, 132], un ECA agrupado [135] y un estudio no aleatorizado [137]. Combinar los ECAs (usando tamaños de muestra modificados para los ECA agrupados) produce una estimación agrupada de RR: 0,69 ([IC 95 %: 0,65 – 0,74], ($I^2 = 0$ %)). El estudio no aleatorizado de Llor *et al.* estaba de acuerdo con la estimación agrupada (RR: 0,64 [IC 95%: 0,60 – 0,68]), que sugiere que dar a los médicos unos puntos de corte claros basados en guías clínicas puede mejorar el efecto de las POCT de la PCR sobre la prescripción de antibióticos.

Tabla 9: Algoritmos usados en los estudios

Autor	Año	Algoritmo, si aplica
Estudios con claras recomendaciones para el médico		
Cals	2010	Consejos basados en valores de las pruebas de la PCR. No prescribir antibióticos si la PCR < 20 mg/L, antibióticos inmediatamente si PCR > 100 mg/L y considerar retrasar la prescripción si los niveles de PCR están entre 20 y 99 mg/L. Los médicos podían desviarse de los consejos cuando lo desearan
Do	2016	Recomienda no indicar antibióticos si la PCR es < 20 mg/L para pacientes entre 6-65 años de edad y si la PCR < 10 mg/L para pacientes de 1-5 años. Los adultos con PCR > 100 mg/L y niños con PCR > 50 mg/L deberían recibir antibióticos por lo general y considerar una posible derivación al hospital. Entre esos umbrales, no da recomendación específica y se aconsejaba a los médicos usar su discreción clínica
Llor	2012	Consejos basados en puntos de corte de la PCR. Se recomendaba a los médicos usar la prueba de PCR solo en caso de duda, y no como una prueba aislada, restringiendo el uso de antibióticos si la PCR < 20 mg/L y prescribir antibióticos para valores > 100 mg/L
Little	2013	Puntos de corte recomendados para PCR PCR < 20 mg/L - IVRI autolimitante, sin antibióticos. PCR 21-50 mg/L - la mayoría de los pacientes tienen IVRI autolimitantes, es importante evaluar signos, síntomas, factores de riesgo y PCR, no prescribir antibióticos en la mayoría de casos PCR 51-99 mg/L - es crucial evaluar signos, síntomas, factores de riesgo y PCR, no prescribir antibióticos en la mayoría de los casos y considerar retrasar antibióticos en una minoría de los casos. PCR > 100 mg/L - infección grave, prescribir antibióticos
Otros algoritmos usados en los estudios		
Andreeva	2014	A los médicos se les dijo que los antibióticos normalmente no eran necesarios cuando el valor de PCR estaba por debajo de 20 mg/L y que debían prescribirse cuando el valor de PCR era mayor de 50 mg/L, teniendo en cuenta la duración de la enfermedad, pero que prescribir antibióticos debía ser analizado caso por caso
Bjerrum	2004	Sin información
Cals	2009	PCR < 20 mg/L - extremadamente improbable que sea neumonía. PCR 20 a 50 mg/L - muy improbable que sea neumonía. PCR 50 a 100 mg/L - infección clara, muy probable que sea bronquitis y algo probable neumonía, de gran importancia unir los hallazgos clínicos al valor de PCR. PCR > 100 mg/L, infección grave, más que probable neumonía
Diederichsen	2000	Se aconsejó a los médicos que una PCR normal (< 10 mg/L) y una PCR de < 50 mg/L casi nunca resultaba en infección bacteriana
Jakobsen	2010	Sin información
Kavanagh	2011	Consejos basados en puntos de corte de la PCR Valor de PCR < 20 mg/L considerado indicativo de infección vírica o autolimitante. Valor de 20 a 50 mg/L, indicativo de nivel "límite" (el consejo era normalmente observar los síntomas durante 48 horas explicando los síntomas y signos críticos y la posible prescripción de antibióticos para uso retrasado). Se consideraba que un nivel de < 50 mg/L era indicativo de infección bacteriana
Llor	2012	Se informó a los médicos sobre la evidencia del uso de la PCR en infecciones respiratorias y se subrayó que los resultados de la prueba siempre debían interpretarse en combinación con el historial del paciente y la exploración clínica. Un resultado de PCR > 40 mg/L era interpretado como a favor de la decisión de prescribir antibióticos, mientras que un resultado de < 10 mg/L apoyaba la decisión de no prescribir
Melbye	1995	Duración de la enfermedad 0-24 horas: PCR < 50 mg/L - no hay cambios en la decisión clínica. Prescribir antibiótico con una PCR > 50 mg/L. Duración de la enfermedad 1-6 días: No prescribir antibióticos con PCR < 11 mg/L, con PCR 11-49 mg/L no hay cambios en la decisión clínica, prescribir antibióticos con PCR > 50 mg/L. Duración de la enfermedad siete días o más. No prescribir antibióticos con PCR < 11 mg/L, con PCR 11-24 mg/L no hay cambios en la decisión clínica, prescribir antibióticos con PCR > 25 mg/L

Número de pacientes con prescripción de antibióticos para uso inmediato frente a uso diferido y dispensado en farmacia.

Un ECA [130] y un estudio no aleatorizado [134] incluían información sobre si los antibióticos eran prescritos para un uso inmediato o diferido. Prescribir antibióticos para su uso diferido o más adelante, es una estrategia que permite dar al paciente la receta con la prescripción de antibiótico para su posterior dispensación en la farmacia, pero se les aconseja no ir a retirarlo de manera inmediata a no ser que los síntomas persistan o empeoren, o si los resultados del laboratorio (si se piden) indican una infección bacteriana. Esos estudios (de Cats *et al.* 2010 y Kavanagh *et al.* 2011) no muestran diferencias en el número de pacientes a los que se les proporciona una receta para uso diferido entre el grupo de PCR y el grupo de atención convencional (RR 0,84, IC 95 %: 0,53 – 1,33; y RR 1,30, IC 95 %: 0,63 – 2,66 respectivamente). No obstante, el estudio de Cats *et al.* 2010 también se centró en cuántos pacientes retiraron las prescripciones para uso diferido y vieron que más pacientes del grupo de atención convencional retiraban los antibióticos comparado con el grupo de POCT de la PCR (72 % frente a 23 %). Como el estudio de Cats *et al.* 2010 no mostró diferencias significativas en la recuperación a los siete días entre el grupo de POCT de la PCR y el de atención convencional ([D0005], [C0008]), esto puede significar que los pacientes se sentían más seguros de no necesitar antibióticos cuando los hallazgos de la exploración clínica estaban apoyados en los resultados de la prueba de la PCR. Necesitarían hacerse más estudios cualitativos para explorar las razones para la retirada en farmacia de las recetas con prescripción antibiótica de uso diferido. Además del estudio de Cats *et al.* 2010, ningún otro estudio proporcionó información sobre el número de pacientes que acudieron a retirar el antibiótico.

D0001 - ¿Cuál es el beneficio esperado de esta tecnología en la mortalidad?

Como este EA se solapa con C0008, los resultados se presentarán en la Sección 6.2 (Seguridad). Para resumir, de los 7.165 pacientes (grupo de prueba de la PCR n = 3.696, grupo de atención convencional n = 2.469) no hubo ninguna muerte. Por lo tanto es poco probable que el uso de pruebas POCT de la PCR tengan un efecto favorable o desfavorable en la mortalidad.

D0005 - Cómo puede afectar el uso de la POCT de la PCR para las decisiones sobre los antibióticos los síntomas y hallazgos (gravedad, frecuencia) de las infecciones respiratorias?

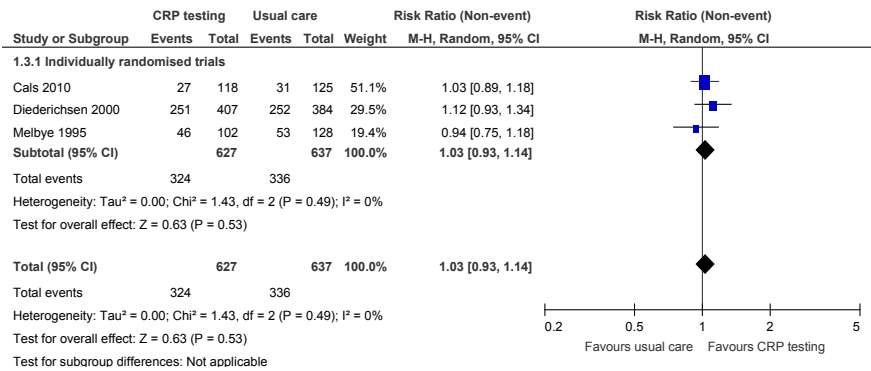
Este EA se solapa con C0008.

Número de pacientes con una mejora sustancial o recuperación completa a los siete días y a los 28 días.

Tres ECAs (n = 1.264 pacientes) informaron sobre el número de pacientes que tuvieron una recuperación sustancial o completa al séptimo día (Figura 10) [130, 131, 138]. El estudio de Diederichsen *et al.* no incluyó esta información en el artículo, pero el autor había proporcionado esa información para la revisión Cochrane de Aabenhaus *et al.* y esos datos fueron extraídos directamente de esa revisión de Aabenhaus *et al.* [24]. No había diferencias en el número de pacientes que tuvieron una recuperación completa o sustancial entre el grupo de PCR y el grupo de atención convencional a los siete días (RR 1,03, IC 95 %: 0,93 – 1,14, I² = 0 %). Cabe señalar que el estudio de Cats *et al.* 2009 (n = 388 pacientes) también observó que no había diferencia significativa en la recuperación clínica entre los grupos a los siete días, pero los datos no se pudieron extraer para el metaanálisis [24, 129].

Tres estudios (un ECA aleatorizado individualmente [138] y dos ECAs agrupados [127, 129]) observaron recuperación tras los siete días. Andreeva *et al.*, Melbye *et al.* y Cals *et al.* informaron sobre la recuperación clínica a los 14 días, 21 días y 28 días respectivamente. Los datos de Cals 2009 fueron extraídos directamente de la revisión de Aabenhaus *et al.* [24] ya que estos datos no estaban disponibles en el artículo del estudio. En los tres estudios, no hubo diferencias en la recuperación más allá de los siete días entre el grupo de POCT de la PCR y el grupo de atención convencional (n = 577, con tamaño de muestra modificado para las ECA agrupadas RR 0,94 [IC 95 %: 0,68 – 1,28, I² = 0 %]).

Figura 10. Diagrama de efectos (forest plot): recuperación al día 7 (ECA y ECAs agrupados)



Tiempo hasta la resolución de los síntomas de infecciones respiratorias agudas

Cuatro estudios (dos ECAs aleatorizados individualmente [130, 132] y dos ECA aleatorizados agrupados [105, 129]) informaron sobre el tiempo hasta la resolución de los síntomas (Tabla10) [129, 130, 132, 135]. Los cuatro estudios notificaron sobre el tiempo medio de resolución de los síntomas, no obstante no se intentó agrupar esos datos ya que la definición de resolución de los síntomas era diferente para cada estudio. Todos los estudios informaron de que no había diferencia significativa en el tiempo de resolución de los síntomas entre el grupo de POCT de la PCR y el grupo de atención convencional, incluso cuando uno de los grupos había recibido más antibióticos que el otro.

Tabla 10. Tiempo medio hasta la resolución de los síntomas

Author (year)	Patients	Median time to symptom resolution in CRP group (days)	IQR (days)	Median time to symptom resolution in usual care group (days)	IQR (days)
Do (2016)	All patients	5	4 to 7	5	4 to 7
	Children	5	3 to 7	5	4 to 7
	Adults	6	4 to 10	5	4 to 8
Cals (2010)	Rhinosinusitis	14	10 to 28	14	7 to >28
	LRTI	15.5	9.5 to 28	20	13.3 to >28
Cals (2009)	All patients	22	14 to 28	22	14 to 28
Little (2013)	All patients	5	3 to 9	5	3 to 9
	URTI	5	3 to 7	4	3 to 8
	LRTI	6	3 to 9	5	3 to 9

IQR: Interquartile Range

D0006 - ¿Cómo afecta la prueba POCT de la PCR la progresión (o recurrencia) de la infección respiratoria?

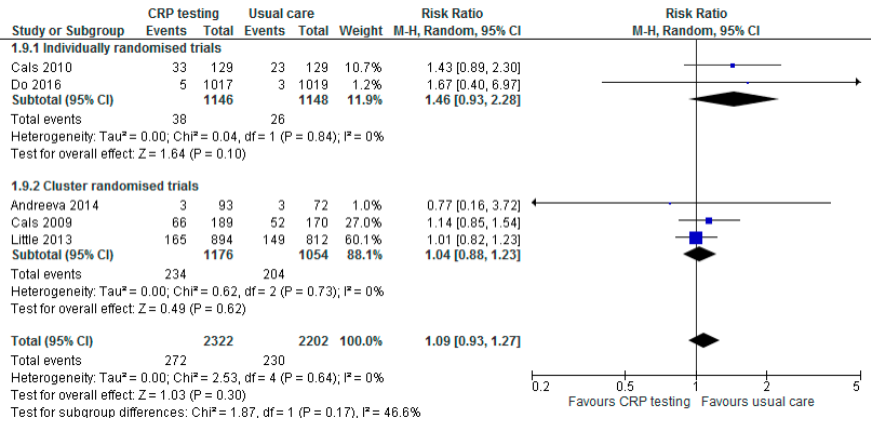
Este EA se solapa con C0008 y también se debate en la sección de Seguridad.

Número de pacientes que vuelven a la consulta

Seis estudios informaron sobre segundas consultas - cinco ECAs (de los cuales dos eran aleatorizados individualmente y tres eran ensayos aleatorizados agrupados) y un estudio no aleatorizado (Figura 11) [127, 129, 130, 132, 134, 135]. Mientras las estimaciones puntuales para las segundas consultas eran superiores a las del grupo de atención convencional en todos los estudios menos uno, la diferencia no era estadísticamente significativa en ninguno de los estudios. La diferencia en los índices de segundas consultas entre el grupo de POCT de la

PCR y el grupo de atención convencional no era estadísticamente significativa en el metaanálisis agrupado (ECA n = 4.524, RR: 1,09, IC 95 %: 0,93 – 1,27, I² = 0 % y estudio no aleatorizado n = 120; RR: 1,56, IC 95 %: 0,73 – 3,32).

Figura 11. Diagrama de efectos (forest plot): segundas consultas (ECA y ECAs agrupados)



D0011 - ¿El uso de POCT de la PCR para guiar la prescripción reduce la cantidad de eventos adversos como resultado de una menor prescripción de antibióticos comparada con la atención convencional?

Este EA se solapa con C0008 y también se debate en la sección de Seguridad.

Cuestiones sobre: Calidad de vida relacionada con la salud

D0012 - ¿Cuál es el efecto de la POCT de la PCR en la calidad de vida relacionada con la salud?

Ninguno de los estudios informaba sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).

D0013 - ¿Cuál es el efecto de la tecnología en la calidad de vida específica para la enfermedad?

Ninguno de los estudios informaba sobre la calidad de vida específica para la enfermedad.

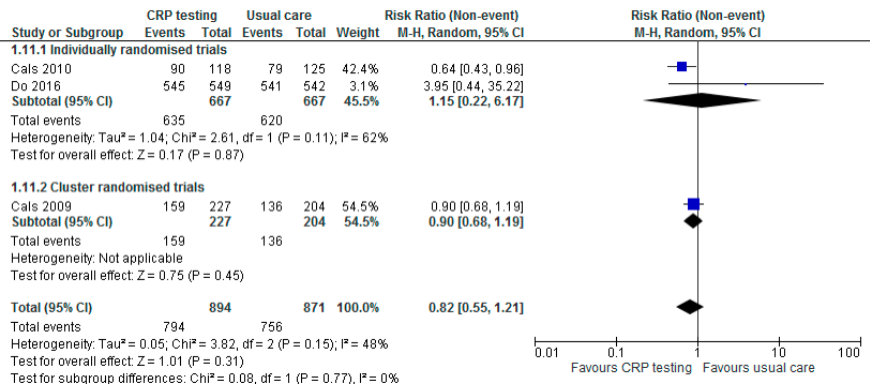
Cuestiones sobre: Satisfacción

D0017 - ¿Estaban los pacientes satisfechos con la tecnología?

Satisfacción del paciente y médico

Ninguno de los estudios incluidos informaba sobre la satisfacción de los médicos con la POCT de la PCR. Cuatro estudios en total informaban sobre la satisfacción del paciente (n = 1885). En tres de esos estudios la satisfacción con la visita al médico se medía usando la escala de Likert; un estudio aleatorizado individualmente [130], un estudio aleatorizado agrupado [129] y un estudio no aleatorizado [134]. El cuarto estudio era un ECA y los autores usaron una escala de 1 a 10 para valorar la satisfacción del paciente con su participación en el ensayo [132]. En general los pacientes estaban satisfechos con la atención recibida y no hubo diferencia significativa entre el grupo con POCT de la PCR y el grupo de control (RR: 0,82, IC 95 %: 0,55 – 1,21), I² = 48 %; estudio no aleatorizado Kavanagh *et al.* RR: 1,00; 95 % IC: 0,86 – 1,16). Aunque en un estudio, Cals *et al.* 2010, los pacientes estaban con frecuencia más satisfechos en el grupo de POCT de la PCR que en el grupo de atención convencional (Figura 12).

Figura 12. Diagrama de efectos (*forest plot*): satisfacción del paciente (ECA y ECAs agrupados)



5.5 Discusión

Por lo general, nuestro resultado sugiere que cuando se usa la POCT de la PCR para guiar a los médicos en el manejo de los pacientes que presentan síntomas de IRA, esta conlleva a una reducción de la prescripción de antibióticos en la consulta y hasta 28 días después. Todos los estudios mostraron una estimación puntual a favor del uso de pruebas de la PCR para reducir la prescripción de antibióticos, pero en algunos estudios esta diferencia no era significativamente diferente a la atención convencional. Hubo una heterogeneidad sustancial en los resultados agrupados para los ECA aleatorizados individualmente y para los estudios no aleatorizados. Un estudio de sensibilidad mostró que la mayoría de la heterogeneidad en los ECA aleatorizados individualmente se debía a un estudio de Do *et al.*, realizado en Vietnam [132]. El estudio tenía un nivel alto de prescripción en el grupo de atención convencional (63,5 %), aunque excluyeron a aquellos que presentaban IRA grave y por lo tanto puede ser diferente a los otros estudios. Si se retira este estudio del análisis de los ECA, no hay una reducción significativa en la prescripción de antibióticos en el grupo de POCT de la PCR, con una heterogeneidad menor ($I^2 = 5\%$). En los estudios no aleatorizados, el efecto de la prueba POCT de la PCR para reducir la prescripción de antibióticos se mantiene, pero la heterogeneidad se reduce ($I^2 = 0\%$) al eliminar un estudio que usó un grupo de control que era de un país diferente al del grupo de intervención. La reducción en la prescripción de antibióticos en el grupo POCT de la PCR no parece llevar a una diferencia significativa en la recuperación clínica o tasas de segundas consultas.

La prescripción para uso diferido es un método según el cual el paciente recibe una receta que solo usará más adelante si los síntomas no mejoran. Solo dos estudios informaban sobre el uso de esas recetas para uso diferido [130, 134] y parece que no hay diferencia significativa entre el grupo POCT de la PCR y el grupo de atención convencional. El uso diferido de recetas ha mostrado ser un método muy eficaz para reducir la cantidad de antibióticos retirados de la farmacia. En ambos estudios, el algoritmo dado al médico en el grupo POCT de la PCR sugiere el uso de esas recetas si los niveles de PCR son intermedios. Como resultado, uno puede esperar más recetas diferidas en el grupo de la POCT de la PCR, no obstante, en ambos estudios parece que los médicos ya usaban esa metodología en su sistema de atención convencional. Cabe señalar que Cals *et al.* también se centraron en las tasas de retirada de los fármacos que provenían de recetas diferidas siendo estas significativamente más bajas en el grupo POCT de la PCR. Aunque no es posible sacar una conclusión basada en un único artículo, puede sugerir que saber el resultado de POCT de la PCR da a los pacientes una mayor seguridad en cuanto a la necesidad de antibiótico o no.

En los estudios que informaban sobre la satisfacción del paciente [129, 130, 132, 134], los pacientes estaban por lo general satisfechos y no había diferencias de satisfacción entre el grupo POCT de la PCR y el grupo de atención convencional lo que sugiere que el uso de POCT de la PCR ni mejora ni empeora la experiencia en consulta.

Además de los resultados que identificamos como importantes, un estudio [127] informaba sobre la derivación al radiólogo y observaron que había un índice más bajo de derivaciones en el brazo de POCT de la PCR que en el brazo de atención convencional (55,5 % frente a 96 % $p = 0,004$). Aunque no se sacó ninguna conclusión de esto, si la POCT de la PCR lleva a menos derivaciones podría conllevar unos ahorros significativos para el sistema sanitario sin afectar negativamente la seguridad del paciente.

Una serie de estudios [129, 135-137] incluyeron un elemento educativo o de comunicación en su intervención con POCT de la PCR. Esto puede haber mejorado el efecto de la POCT de la PCR en la prescripción de antibióticos, pero la eliminación de los estudios como Little 2013 y Cals 2009 del metaanálisis de los ECAs, solo cambia el riesgo relativo agrupado en una pequeña cantidad y sigue llevando a la conclusión de que la POCT de la PCR lleva a una reducción significativa en la prescripción de antibióticos (RR: 0,80, IC 95 %: 0,67 – 0,96).

Debido a la falta de estudios, no pudimos llevar a cabo todo el análisis de subgrupos esperado. De la revisión Cochrane 2014 de Aabenhaus *et al.* [24] esperábamos heterogeneidad por tipo de estudio. Por lo tanto, planeamos un análisis por subgrupo para los ensayos aleatorizados individualmente y agrupados. Los estudios (observacionales) no aleatorizados fueron analizados por separado debido a las diferencias en calidad del tipo de estudio. Había suficientes estudios para analizar las IVRI e IVRS por separado y en todos los tipos de estudio la prescripción de antibióticos era significativamente menor en el grupo POCT de la PCR (Figura 5, Figura 6), sugiriendo que la POCT de la PCR puede ser útil tanto para infecciones de las vías superiores como inferiores. No obstante, había bastante heterogeneidad, sobre todo en los estudios no aleatorizados. Solo tres estudios incluyeron niños, y en los dos estudios de los que se podría extraer datos para el metaanálisis el efecto de POCT de la PCR en la prescripción de antibióticos era similar tanto en adultos como en niños [24, 125, 132]. Sin embargo, un estudio observó un efecto significativo tanto en adultos como en niños, mientras que el otro no observó efectos en ninguno de los grupos. Dados los datos limitados que incluían niños y la falta de coherencia en los resultados, no es posible afirmar tras esta revisión, cuál es el impacto de POCT de la PCR en la prescripción de antibióticos en niños con infecciones respiratorias.

Aunque la mayoría de los estudios incluían adultos de todas las edades, no hubo una separación de resultados para los adultos jóvenes (< 65 años) frente a los adultos de mayor edad. Sería útil tener más estudios de POCT de la PCR para adultos de mayor edad ya que son ellos los que normalmente sufren de comorbilidades, pueden estar tomando varios fármacos, y en la actualidad no está claro cuál es el efecto que pueden tener tanto en la POCT de la PCR como en la prescripción por parte del médico. No hubo estudios que cumpliesen nuestros criterios de inclusión con pacientes de centros de cuidado de larga estancia o clínicas de urgencias, por lo que no fue posible estudiar esas poblaciones por separado.

Nuestro estudio muestra resultados similares a los de otras revisiones sistemáticas publicadas en este campo [24, 48, 139, 142], concluyendo que aunque algunos estudios no muestran diferencia significativa entre POCT de la PCR y la atención convencional en términos de prescripción de antibióticos, cuando se combinan, las estimaciones agrupadas sugieren que la POCT de la PCR sí tiene un efecto significativo en la prescripción. Incluimos tanto ECAs como estudios observacionales en nuestra revisión para asegurarnos de que la revisión reflejaba los hallazgos de varios tipos de estudio, y no solo de ensayos clínicos, por lo que los médicos de atención primaria estarían más motivados a seguir los algoritmos sugeridos y a limitar la prescripción de antibióticos.

Los estudios incluidos en esta revisión sistemática estaban caracterizados por periodos de seguimiento del paciente no superior a cuatro semanas. El periodo de reclutamiento medio para los ensayos era de 6,5 meses o 7,5 meses desde el reclutamiento del primer paciente hasta completar el seguimiento del último paciente. Un estudio ha publicado datos posteriormente con un seguimiento de 3,5 años que da evidencias sobre el impacto sostenido de la POCT de la PCR para las infecciones respiratorias. Estos datos son limitados pero sugieren que, la introducción inicial de la POCT de la PCR puede estar asociada a cambios de conducta que lleven a que los pacientes acudan menos al médico en los episodios posteriores de infección respiratoria. Una cuestión clave es si la disponibilidad de POCT de la PCR dentro de atención primaria afecta la prescripción de antibióticos a largo plazo. El impacto podría comenzar con una mayor concienciación, de pacientes como de médicos, y mantenerse con el cambio de conducta asociados. Se desconoce si esos cambios de conducta requerirían un acceso continuado a la POCT de la PCR, y es posible que esas conductas reviertan a conductas anteriores a la introducción de la prueba.

Anexo 6. Seguridad

6.1 Preguntas de investigación

Elemento	Pregunta de investigación
Seguridad	
C0008	¿En qué medida es seguro el uso de POCT de la PCR como ayuda en la prescripción de antibióticos en comparación con la atención convencional? ¿Puede el uso de la POCT de la PCR, como ayuda en la prescripción de antibióticos, tener un impacto en la mortalidad para los pacientes que se presentan con síntomas de IRA comparado con la atención convencional? ¿Cómo pueden las pruebas POCT de la PCR como ayuda en la prescripción de antibióticos, afectar a la duración y gravedad de los síntomas asociados con una IRA comparado con la atención convencional? ¿Puede el uso de pruebas POCT de la PCR como ayuda en la prescripción de antibióticos, tener un impacto en la necesidad de volver a la consulta o en la tasa de hospitalización de los pacientes que acuden con síntomas de IRA comparado con la atención convencional?
C0005	¿Qué grupos de pacientes tienen mayor probabilidad de perjuicio por el uso de POCT de la PCR como ayuda a la prescripción de antibióticos para IRA?
C0007	Al tener que realizar una punción para la extracción de una pequeña cantidad de sangre, ¿hay riesgo biológico por exposición del personal a contaminación sanguínea?
B0010	¿Qué tipo de datos/registros y/o libro de registro se necesita para monitorizar el uso de esta tecnología frente a la atención convencional?

6.2 Resultados

A continuación presentamos los resultados de eficacia y seguridad de utilizar POCT de la PCR para guiar la prescripción de antibióticos en pacientes con infecciones respiratorias agudas (IRA) en atención primaria (Revisión Sistemática 1).

Estudios incluidos

Para evaluar la seguridad, los 12 estudios identificados fueron considerados para su inclusión en la revisión sistemática 1 (Anexo 9). Las principales características de los estudios individuales así como el riesgo de sesgo y la calidad de la evidencia de los estudios pueden encontrarse en el apartado dedicado a la revisión sistemática de la eficacia clínica.

Seguridad del paciente

C0008 -¿En qué medida es seguro el uso de POCT de la PCR como ayuda a la prescripción de antibióticos en comparación con la atención convencional?
Este evento adverso se solapa con D0011.

¿Puede el uso de la POCT de la PCR como ayuda en la prescripción de antibióticos tener un impacto en la mortalidad para los pacientes que se presentan con síntomas de IRA comparado con la atención convencional?

No se registraron fallecimientos en ninguno de los ECAs o estudios observacionales. Cinco de los ECAs incluidos mencionaron específicamente que no hubo muertes durante el periodo de estudio (n = 7.165 pacientes, grupo de prueba PCR n = 3.696, grupo de atención convencional n = 2.469) [127, 129, 130, 132, 135]. Por lo tanto es poco probable que el uso de POCT de la PCR tenga un efecto favorable o desfavorable en la mortalidad. No obstante, hay que tener en cuenta que el periodo de seguimiento de estos estudios era breve (máximo 28 días) y la mayoría de los estudios observacionales no tuvo periodo de seguimiento más allá de la primera consulta.

Reacción adversa a un medicamento (RAM), incluyendo número de pacientes que necesitaron otra consulta o fueron hospitalizados debido a RAM

Este evento adverso se solapa con D0011. Ningún estudio mencionó específicamente la necesidad de otra consulta u hospitalizaciones debido a RAM relacionados con el antibiótico. La mayoría de los estudios que mencionaron hospitalizaciones o segundas consultas no mencionaron la razón de las mismas. Por lo tanto, es posible que el número de hospitalizaciones o segundas consultas que se presentan en la siguiente sección se debiesen a RAM, aunque se menciona que con la excepción de reacciones anafilácticas, por lo general los antibióticos no están asociados con RAM graves.

Número de pacientes que necesitan ser hospitalizados

De los ECAs, cinco estudios mencionaron hospitalizaciones durante el periodo de seguimiento [127, 129, 130, 132, 135]. Tres de esos estudios observaron o eventos adversos no graves (definidos como la muerte u hospitalización) [127, 129, 130] o la recuperación del paciente hasta cierto grado durante el periodo de seguimiento de dos semanas [127]. Dos estudios de Do *et al.* [132] y Little *et al.* [135] observaron 14/1.775 y 30/4.264 hospitalizaciones, respectivamente. En el estudio de Do *et al.* no hubo diferencia significativa entre el grupo con POCT de la PCR y el grupo de control (RR: 0,73, IC 95 %: 0,25 – 2,09), pero en este caso en el estudio de Little *et al.*, había significativamente más hospitalizaciones en el grupo de POCT de la PCR que en el grupo de control (RR: 2,52, IC 95 %: 1,13 – 5,65). No obstante, los autores mencionan que tras controlar las variables de confusión potenciales no había diferencia significativa (OR: 2,91, IC 95 %: 0,96 – 8,85; $p = 0,060$). Los motivos para la hospitalización estaban disponibles para 15/30 pacientes e incluían problemas cardíacos (n = 2), respiratorios (n = 8), malestar generalizado o pirexia (n = 2), síntomas gastrointestinales (n = 2) y sinusitis (n = 1). Queda poco claro si estos motivos están directamente

relacionados con la infección respiratoria que presentaban los pacientes y la prescripción o no prescripción del antibiótico, o si la hospitalización se debía a otros problemas no relacionados.

C0005 - ¿Qué grupos de pacientes tienen mayor probabilidad de perjuicio por el uso de POCT de la PCR como ayuda a la prescripción de antibióticos para IRA?

En la revisión sistemática no se recuperaron estudios que mencionasen grupos de pacientes con mayor probabilidad de perjuicio por el uso de POCT de la PCR.

C0007 - Al tener que realizar una punción para la extracción de una pequeña cantidad de sangre, ¿hay riesgo biológico por exposición del personal a contaminación sanguínea?

En la revisión sistemática no se recuperaron estudios que mencionaran que el personal se viera afectado (o los pacientes) por contaminación sanguínea.

B00010 - ¿Qué tipo de datos/registros y/o libro de registro se necesita para monitorizar el uso de esta tecnología frente al tratamiento convencional?

En la revisión sistemática no se recuperaron estudios que mencionasen datos o registros específicos necesarios para monitorizar el uso de POCT de la PCR.

6.3 Discusión

La reducción en la prescripción de antibióticos observada en el apartado sobre eficacia debido al uso de POCT de la PCR como ayuda a la prescripción de antibióticos no parece llevar a un aumento de la mortalidad. En la mayoría de los estudios (cinco de siete) no se mencionan hospitalizaciones y de los que se hace mención las hospitalizaciones durante el periodo de estudio, no queda claro si esos eventos estaban relacionados directamente con la infección respiratoria o no. En el estudio de Do *et al.* hubo un número parecido de hospitalizaciones tanto en el grupo de POCT de la PCR como en el grupo de atención convencional, lo que sugiere que la POCT de la PCR no tiene influencia en las hospitalizaciones. El estudio de Little *et al.*, al contrario, tenía significativamente más hospitalizaciones entre el grupo de la POCT de la PCR que en el grupo de atención convencional. Los autores investigaron más este hallazgo y afirmaron que tras controlar las variables de confusión, la diferencia no era significativa, pero son necesarios más estudios que determinen específicamente el efecto de usar POCT de la PCR en las tasas de hospitalización, para establecer las razones principales de las mismas, y si están relacionadas o no, con una mayor o menor prescripción de antibióticos tras la prueba POCT de la PCR.

Nuestro estudio muestra resultados similares a los de otras revisiones sistemáticas publicadas en este campo en términos de seguridad [24, 48, 139, 142], que concluían que el uso de POCT de la PCR para indicar la prescripción de antibióticos en atención primaria para IRA, lleva a una disminución significativa de la prescripción de antibióticos sin comprometer la seguridad del paciente.

Cabe señalar que los resultados mencionados en los ensayos quizás no incluyan todas las variables relacionadas con la seguridad. Aunque los eventos adversos graves que resultan en morbilidad o mortalidad son poco frecuentes, los eventos adversos relacionados con los antibióticos son frecuentes y pueden afectar a corto plazo la calidad de vida relacionada con la salud. No obstante, también hay que notar que los cambios en la incidencia de complicaciones supurativas graves poco frecuentes de las infecciones respiratorias (ej. absceso periamigdalino, empiema, absceso intracraneal), que surgen por no proporcionar un tratamiento antibiótico a tiempo, no pueden evaluarse con precisión en los ensayos clínicos. Estos datos los proporcionan grandes estudios de cohortes a largo plazo, que sugieren que pueden conseguirse reducciones sustanciales en la prescripción de antibióticos de forma segura, aunque hay que tener cuidado con los subgrupos con mayor riesgo de neumonía (A0006).

Anexo 7. Validez diagnóstica

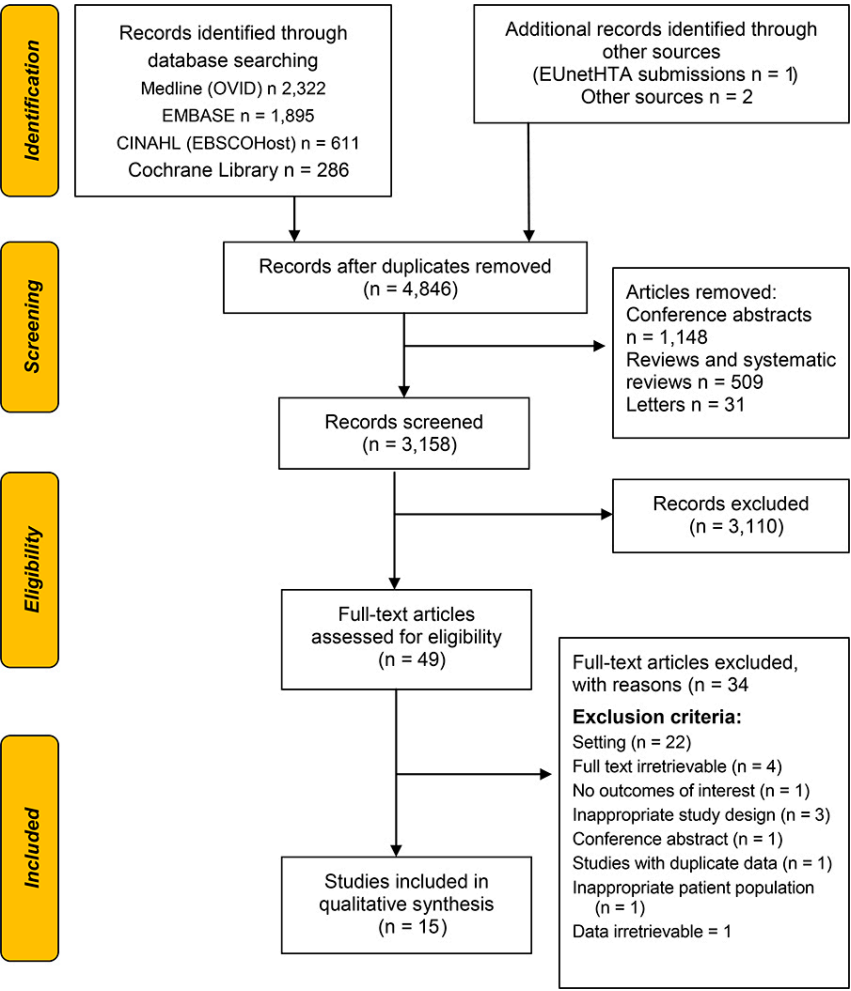
7.1 Preguntas de investigación - Revisión sistemática 2

Elemento	Pregunta de investigación
Modelo principal de diagnóstico	
D1002	¿Cómo se compara la prueba con otras pruebas en términos de validez diagnóstica?
D1003	¿Cuál es la prueba de referencia para las IRA y con qué probabilidad clasifica correctamente el estado de salud?
D1005	¿Cuál es el valor umbral óptimo en este contexto?
Se solapa con:	
D1006	¿Pueden los valores de PCR confirmar o descartar con fiabilidad el estado de salud?

7.2 Selección de los estudios

Búsqueda bibliográfica y proceso de selección de estudios para la revisión sistemática 2 (validez diagnóstica de la prueba).

Figura 13: Esquema de la revisión sistemática 2 (validez diagnóstica de la prueba)



Se identificaron un total de 4.846 estudios a través de búsquedas de las bases de datos seleccionadas y de otros recursos. Tras analizarlos, se identificaron 49 artículos como potencialmente relevantes. De ellos, 35 estudios se excluyeron con posterioridad tras su lectura a texto completo. Las razones para la exclusión aparecen en Figura 13. La razón más común de exclusión era que los estudios no estaban limitados a pacientes que acudían a un centro de atención primaria. Tras la fase de filtrado se seleccionaron 15 estudios para su análisis.

La búsqueda también identificó tres revisiones sistemáticas relevantes [47, 146, 147] y un metaanálisis [25]. Tras verificar las referencias incluidas en esos artículos, se identificó un artículo potencial [148]. El artículo fue excluido tras entrar en contacto con el autor ya que los datos relacionados con pacientes de atención primaria no se podían separar de los de pacientes que acudían a clínicas de especialidades.

7.3 Calificación de calidad

Los datos sobre la calidad de las evidencias incluidas en esta revisión sistemática aparecen en el Apéndice 1, Figuras A2 y A3 del documento original de EUnetHTA.

7.4 Resultados

Estudios incluidos

La búsqueda de la literatura incluyó 15 estudios de pruebas diagnósticas que evaluaban la validez diagnóstica de la prueba PCR en pacientes que acuden a atención primaria con IRA (Tabla 11).

Tabla 11: Principales características de los estudios incluidos en la revisión sistemática sobre la validez diagnóstica de la prueba

Author and year or study name	Study type	Number of patients	Intervention(s)	Main endpoints	Included in diagnostic test accuracy domain
Sinusitis					
Ebell 2017	DTA (Acute rhinosinusitis)	175	Standard CRP laboratory measurement	DOR	Effectiveness
Hansen 1995	DTA (Acute rhinosinusitis)	168	NycoCard™ CRP	DOR, sensitivity, specificity, PPV, NPV	Effectiveness

Pharyngitis/Tonsillitis					
Calvino 2014	DTA (Acute pharyngitis)	149	CRP POCT QuikRead go®	Mean CRP level	Effectiveness
Christensen 2014	DTA (Acute tonsillitis)	100	Standard CRP laboratory measurement	Mean CRP level, Sensitivity, Specificity, AUC	Effectiveness
Gulich 2002	DTA (Acute pharyngitis)	265	NycoCard™ CRP	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, AUC	Effectiveness
Gulich 1999	DTA (Acute pharyngitis)	161	NycoCard™ CRP	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV	Effectiveness
Pneumonia					
Heiskansen-Kosma 2000	DTA (Acute pneumonia)	193	Standard CRP laboratory measurement	Mean CRP level,	Effectiveness
Holm 2007	DTA (LRTI)	364	Standard CRP laboratory measurement	Sensitivity, specificity, PPV, NPV, DOR	Effectiveness
Hopstaken 2003	DTA (LRTI)	243	Standard CRP laboratory measurement	AUC, DOR	Effectiveness
Hopstaken 2009	DTA (LRTI)	95	Standard CRP laboratory measurement	Sensitivity, specificity, PPV, NPV, AUC	Effectiveness
Lagerström 2006	DTA (CAP)	82	CRP POCT device (NycoCard™ reader) in laboratory	Median CRP levels	Effectiveness
Melbye 1988	DTA (CAP)	69	Standard CRP laboratory measurement	Sensitivity, specificity, NPV, LR	Effectiveness
Minnaard 2015	DTA (acute pneumonia)	200	CRP POCT device (Afinion™, NycoCard™ reader II, Eurolyser Smart 700/340, QuikRead go®, QuikRead® 101) in laboratory	Sensitivity, specificity, PPV, NPV	Effectiveness
Teepe 2016	DTA (acute cough)	3,104	Standard CRP laboratory measurement	AUC, PPV, NPV	Effectiveness
Van Vugt 2013	DTA (acute cough)	2,820	Standard CRP laboratory measurement	Sensitivity, specificity, PPV, NPV, LR, AUC, DOR	Effectiveness

Abreviaturas: CAP (NAC) - neumonía adquirida en la comunidad; CRP (PCR) - proteína C reactiva; DTA - Precisión de la prueba diagnóstica; F/U - seguimiento; LRTI (IVRI) - Infección de las vías respiratorias inferiores; POCT - pruebas de laboratorios en el punto de atención; RCT (ECA) - ensayo clínico aleatorizado; Rx - prescripción; PPV (VP+) - Valor predictivo positivo; NPV (VP-) - Valor predictivo negativo; LR - Cociente de probabilidad; AUC - Área bajo curva; DOR - Odds ratio diagnóstica.

Los 15 estudios fueron realizados en Europa [3-7, 9-12, 14, 15, 149-153]. Los estudios evaluaron la utilidad de las pruebas de la PCR para una serie de infecciones respiratorias, incluyendo faringitis, amigdalitis aguda, sinusitis e IVRI incluyendo la neumonía. La mayoría de los estudios incluidos reclutaban a pacientes de 15 años o más [3-7, 9-12, 14, 151-153]. Un estudio reclutó a niños con edades entre 3 meses y 15 años [150]. La utilidad de los niveles de la PCR para evaluar a pacientes que acudían con signos y síntomas de infecciones respiratorias fue evaluada usando puntos de corte que iban de 6 a 100 mg/L. Los niveles de la PCR fueron medidos usando dispositivos de POCT disponibles en el mercado y adecuados para su uso en atención primaria en cuatro de los 15 estudios [4, 5, 7, 153]. Dos estudios usaron una prueba de POCT de la PCR, no obstante, los análisis fueron realizados por un técnico de laboratorio [9, 11]. Los estudios restantes usaron pruebas de laboratorio estándar de la PCR [3, 6, 10, 12, 14, 15, 150-152]. Dos estudios recibieron financiación para investigación de los fabricantes de dispositivos de POCT de la PCR [11, 14]. Se puede ver una descripción detallada de los quince estudios en Apéndice 1 (Tabla A7).

La validez diagnóstica de las pruebas puede variar entre subgrupos de pacientes. Para garantizar la finalidad de este análisis, los estudios han sido agrupados según el tipo de infección respiratoria identificada en la revisión sistemática. Hubo un alto grado de heterogeneidad entre los estudios, lo que refleja las diferencias entre estudios en cuanto a los criterios usados para definir la positividad de las pruebas, los criterios de diagnóstico, la población de pacientes y la falta de una prueba de referencia universal para el diagnóstico de infecciones respiratorias que requieran antibióticos. Por esta razón, no era apropiado hacer un metaanálisis de los datos. Debido a la falta de coherencia de las medidas de resultado y los umbrales de positividad mencionados por los estudios individuales, proporcionamos un resumen narrativo de las medidas de los resultados de validez diagnóstica de las pruebas. Como se mencionó con anterioridad, los detalles del estudio, población, intervención y comparadores se proporcionan en el Apéndice 1 (Tabla A7). Una serie de estudios identificados observaron niveles de la PCR medios en la población de la muestra. Aunque esta no es una medida de validez de la prueba de diagnóstico, está incluida en el análisis para proporcionar el contexto a la utilidad clínica de los puntos de corte de la PCR. El objeto de la medición de los niveles de PCR del paciente no es reflejar la validez diagnóstica de la prueba POCT de la PCR. En la mayoría de los estudios incluidos los datos de sensibilidad y especificidad fueron notificados y presentados. Para ayudar a la presentación de estos datos, se han incluido tablas adicionales en el apéndice que informan de los cocientes

de probabilidad (LR) para los estudios de los que fueron posible extraer o calcular esos valores (Apéndice 1, Tabla A9, Tabla A10 y Figura A1).

Se identificaron evidencias de dos elementos de evaluación ([D1005] y [D1006]) para tres tipos de infecciones respiratorias: sinusitis, faringitis o amigdalitis e IVRI o neumonía. Como hay un solapamiento sustancial entre los EA, la evidencia se presenta secuencialmente para las tres afecciones para facilitar la lectura.

Sinusitis

D1005 - ¿Cuál es el valor umbral óptimo en este contexto? Se solapa con:

D1006 - ¿Pueden los valores de la PCR confirmar o descartar con fiabilidad casos de sinusitis aguda que requieran tratamiento antibiótico?

Se identificaron diez estudios para su inclusión. Remítase a la tabla del Apéndice 1 (Tabla A7) para leer un resumen general de los mismos.

Un artículo de 2017 de Ebell *et al.* mostró los resultados de un análisis de regresión logística univariante entre los niveles de PCR y la rinosinusitis maxilar aguda con una serie de puntos de corte (10 mg/L, 15 mg/L y 20 mg/L). Los autores observaron que con el umbral de la > 15 mg/L, la *odds ratio* diagnóstica (DOR) de la sinusitis aguda era 4,75 (IC 95 %: 2,50-9,02), cuando se usa la presencia de líquido purulento o mucopurulento como prueba de referencia (Tabla 12). Una prueba de referencia que incluya signos, síntomas y prueba de la PCR con un punto de corte > 17 mg/L clasificó en casi la mitad de los pacientes en riesgo bajo, lo que permitió a los médicos descartar rinosinusitis bacteriana aguda y tratar los síntomas sin prescribir antibióticos [3].

Un artículo de 1995 de Hansen *et al.* evaluó la utilidad de las pruebas de la PCR usando el dispositivo POCT de la PCR NycoCard™, para predecir la sinusitis maxilar aguda con rango de umbrales de la PCR (< 11 mg/L, 11 – 24 mg/L, 25 – 49 mg/L, > 49 mg/L), usando como prueba de referencia la presencia de líquido purulento o mucopurulento por punción antral [4]. Se observó que un punto de corte de 10 mg/L era el umbral más apropiado por encima del cual, la mayoría de los pacientes probablemente tenían sinusitis maxilar aguda. La sensibilidad y especificidad eran de 0,73 y 0,6 respectivamente en este umbral, lo que sugiere que en este punto de corte la POCT de la PCR puede ser más útil para descartar pacientes que no requieren antibiótico (Tabla 12; Apéndice 1, Tabla A9). Añadir la velocidad de sedimentación globular (VSG) aumentaba la sensibilidad de la prueba, pero no su especificidad (0,82 y 0,57 respectivamente).

Tabla 12: Validez diagnóstica de la POCT de la PCR para la sinusitis maxilar aguda

Author year	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	DOR (95% CI)
Ebell 2017 (n=175, sinusitis* 52%, bacterial sinusitis** 35%)					>10mg/L*: 4.29 (2.27-8.11) >15mg/L*: 4.75 (2.50-9.02) >20mg/L*: 3.92 (2.02-7.61) >10mg/L**: 2.56 (1.32 – 4.97)
					>15mg/L**: 2.75 (1.42-5.33) >17 mg/L**: 2.75 (1.42-5.33) >20mg/L**: 2.43 (1.28-4.6)
Hansen 1995 (n=174, sinusitis 53%)	10 mg/L: 0.73 25 mg/L: 0.52 50 mg/L: 0.33 CRP 10 mg/L + ESR: 0.82	10 mg/L: 0.6 25 mg/L: 0.78 50 mg/L: 0.9 CRP 10 mg/L + ESR: 0.57	CRP 10 mg/L + ESR: 0.68	CRP 10 mg/L + ESR: 0.74	11-24 mg/L: 2.7 (1.2-6.1) 25-49 mg/L: 3.5 (1.4-8.6) >49 mg/L: 7.4 (3.1-18)

*Norma de referencia: punción antral que muestra líquido purulento o mucopurulento.

**Norma de referencia: cultivo bacteriano positivo del líquido de la punción antral.

Faringitis y amigdalitis

[D1005] - ¿Cuál es el valor umbral óptimo de la PCR en este contexto?
Se solapa con:

D1006 - ¿Pueden los valores de la PCR confirmar o descartar con fiabilidad casos de faringitis y amigdalitis que requieran tratamiento antibiótico?

Se identificaron cuatro estudios publicados entre 1999 y 2014. Se puede ver un resumen de los estudios en el Apéndice 1 (Tabla A7).

Niveles de la PCR en pacientes con faringitis o amigdalitis

Calvino *et al.* investigaron el uso de POCT de la PCR para identificar a pacientes con infección por EGA entre los que acudían a atención primaria con faringitis aguda y que cumplían los cuatro criterios de Centor (signos y síntomas clínicos que indican una alta probabilidad de aislar *Streptococcus*: ausencia de tos, exudados amigdalinos, historial de fiebre, adenopatía cervical anterior dolorida) [153]. Usando cultivos de la garganta como prueba de referencia, la prevalencia de faringitis bacteriana y EGA era alta (80,4 % y 55,7 % respectivamente). No hubo diferencia estadísticamente significativa en las concentraciones de PCR medias entre la infección por EGA (34,4 mg/L [IC 95 %: 25,6 – 43,3]) y no EGA (29,9 mg/L [IC 95 %: 19,7 – 40,2]). Los niveles de la PCR medios eran más altos en pacientes con *Streptococcus* del grupo C (n = 13, media 56,3 mg/L)

comparados con los de infecciones por EGA. Los niveles de la PCR medios eran comparables para los pacientes con infecciones por EGA y para los pacientes para los que no se pudo identificar una causa bacteriana de la faringitis (n = 29, 27,9 mg/L) (Tabla 13). Debido a esto, los autores concluyeron que los niveles de la PCR no son útiles para identificar qué pacientes requieren tratamiento antibiótico.

Christensen *et al.* informaron sobre el valor medio de la PCR en un grupo de pacientes (con edades entre 15 y 40) que acudían con signos de amigdalitis aguda y que cumplían por lo menos uno de los cuatro criterios de Centor [6]. Comparado con los hallazgos de Calvino *et al.* la PCR media era significativamente más alta en los pacientes con EGA aislado, que entre los que no los tenían (44 mg/L [IC 95 %: 38-60], 15 mg/L [IC 95 %: 10 – 19], respectivamente) (Tabla 13).

Establecer un umbral óptimo de la PCR y la validez diagnóstica con un umbral especificado

Un estudio observacional prospectivo de 1999 de Gulich *et al.* observó que la POCT de la PCR puede mejorar la validez diagnóstica para diferenciar la faringitis bacteriana y no bacteriana en atención primaria [5]. La población del estudio incluía pacientes que acudían con síntomas de dolor de garganta y la prevalencia de faringitis bacteriana era de 23,6 % [5]. Un análisis ROC estableció que el umbral óptimo era 35 mg/L para diferenciar entre faringitis bacteriana y no bacteriana (AUC 0,85). Con este punto de corte, la sensibilidad y especificidad eran de 0,78 (IC 95 %: 0,61 – 0,90) y 0,82 (IC 95 %: 0,73 – 0,88), respectivamente (Tabla 14, Apéndice 1 Tabla A9). Esta es una mejora respecto al diagnóstico clínico solo (sensibilidad 0,61 [IC 95 %: 0,45 – 0,75]), especificidad 0,73 [IC 95 %: 0,65 – 0,81]) (Apéndice 1 Figura A1). Usando la evaluación clínica y la medición de la PCR, 81 % de los pacientes que acudían con síntomas de dolor de garganta (n = 161) eran diagnosticados correctamente, comparado con 70 % de los pacientes diagnosticados sin información sobre el valor de la PCR (n = 179). La distinción entre faringitis bacteriana y no bacteriana puede no ser tan útil en términos de prescripción antibiótica recogida en las guías actuales, en las que sólo se recomiendan para casos de faringitis por EGA.

Establecer un umbral óptimo de la PCR y la validez diagnóstica con un umbral especificado junto con una regla de predicción clínica

En un estudio posterior de 2002, Gulich *et al.*, obtuvieron y validaron una regla de prescripción clínica de dos pasos que combinaba la exploración clínica en pacientes que presentaban dolor de garganta, con POCT de la PCR selectiva en pacientes con riesgo intermedio para ayudar a diagnosticar faringitis por EGA [7]. El estudio mostró una prevalencia de muestras positivas para EGA del 28,7 % (IC 95 %: 20,4 – 37,0) y 27,5 % (IC 95 %: 22,2 – 37)

para las fases de derivación (n = 116) y validación (n = 265), respectivamente (Tabla 14). Se calculó una puntuación para estreptococo basada en la presentación clínica, y un algoritmo usado para hacer una clasificación de los pacientes en probabilidad baja, media y alta de infección estreptocócica por EGA. La POCT de la PCR solo se consideraba necesaria en pacientes con una puntuación para estreptococo intermedia (cuatro o cinco puntos de un máximo de ocho). El dispositivo de la PCR NycoCard™ se usó para medir la PCR y se estableció un umbral > 35 mg/L de acuerdo con el estudio de 1999. Para el diagnóstico de infección por EGA comparado con la prueba de referencia diagnóstica, la sensibilidad y especificidad del algoritmo en la fase de derivación era 0,88 (IC 95 %: 0,58 – 0,99) y 0,95 (0,81 – 1,0) y en la fase de validación 0,74 (IC 95 %: 0,53 – 0,89) y 0,95 (IC 95 %: 0,88 – 1,0), respectivamente, (Tabla 14, Apéndice 1 Tabla A9). En la parte de validación del estudio, 80 pacientes (30 %) necesitaron una POCT de la PCR (148 (56 %)), y tuvieron una puntuación baja; 37 (14 %) tuvieron una puntuación alta y no necesitaron POCT de la PCR. Los resultados sugieren que el uso de POCT de la PCR (con un umbral de 35 mg/L) como parte de una regla de predicción clínica de dos pasos, puede ser útil para identificar a pacientes con hallazgos clínicos ambiguos que se beneficiarían de un tratamiento con antibióticos.

Christensen *et al.* intentaron establecer si añadir los niveles de PCR al régimen diagnóstico incorporando la puntuación Centor y/o la prueba de detección rápida de antígenos (RADT), podría aumentar la validez diagnóstica para la detección de EGA. El estudio estaba limitado a pacientes con edades entre 15 y 40 años que presentaban dolor de garganta y que cumplían uno o más de los criterios Centor [6]. Se utilizaron análisis microbiológicos de las muestras de garganta como norma de referencia. Los niveles de PCR se midieron usando pruebas de laboratorio estándar. La prevalencia de EGA era de 26 %. El índice de Youden (sensibilidad + especificidad -1) se usó para establecer el mejor valor de corte (6 mg/L) para distinguir entre amigdalitis aguda por EGA y no EGA. Con un umbral de 6 mg/L, la sensibilidad era alta (90 %), pero la especificidad era de solo 45 % (Tabla 14). El poder discriminatorio de la prueba era bueno con una AUC de 0,77 (0,66 – 0,87). La especificidad de la prueba mejoró sustancialmente (de 45 % a 70 %) cuando se utilizaba la medición de la PCR solo en pacientes con una puntuación Centor de 2 a 4, a costa de una sensibilidad menor (de 90 % a 83 %) (Tabla 14, Apéndice 1 Tabla A9). El uso de pruebas de la PCR solo en pacientes con una puntuación Centor de 2 a 4 resultó en un cambio mínimo en la AUC 0,76 (95 % IC: 0,65 – 0,88). La sensibilidad, especificidad y AUC era más alta para RADT que para PCR, a la hora de diferenciar entre amigdalitis aguda por EGA o no EGA. Los autores concluyeron que las pruebas de la PCR con un corte de 6 mg/L no era

útil para diagnosticar la infección por EGA, ni por sí sola, ni junto con RADT y solo debería usarse cuando RADT no está disponible.

Tabla 13: Niveles de la PCR en pacientes con faringitis o amigdalitis

Author (year)	Prevalence	Mean CRP values (mg/L)
Calvino 2014 (n=149)	Bacterial pharyngitis: 80.4% GAS: 55.7%	GAS (56.1%) : 34.4 (95% CI: 25.6–43.3) Non-GAS (43.9%) : 29.9 (95% CI: 19.7–40.2) <u>GBS (5.4%)</u> : 19.1 (95% CI: 0–41.0) <u>GCS (8.8%)</u> : 56.3 (95% CI: 25.7–86.9) <u>GGs (3.4%)</u> : 31.6 (95% CI: 0–65.3) <u>Other Streptococcus (6.7%)</u> : 9.2 (95% CI: 4.4–14.0) <u>No bacteria (19.5%)</u> : 27.9 (95% CI: 11.0–44.9)
Christensen 2014 (n=100)	Bacterial Tonsillitis: 52% GAS: 26%	GAS (26%) : 44 (95% CI: 38–60) non-GAS (74%) : 15 (95% CI: 10–19)

Abreviaturas: CPR (PCR) - proteína C reactiva; PPV (VP+) - Valor predictivo positivo; NPV (VP-) - Valor predictivo negativo; AUC - Área bajo curva; IC (IC) - Intervalo de confianza; GAS (EGA) - Estreptococo del grupo A; GBS (EGB) - Estreptococo del grupo B; GCS (EGC) - Estreptococo del grupo C; GGS (EGG) - Estreptococo del grupo G.

Tabla 14: Validez diagnóstica de la prueba de la PCR para identificar pacientes con faringitis o amigdalitis aguda en atención primaria que requieren terapia con antibiótico

Author (number of patients, prevalence)	CRP Cut-point (mg/L)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	AUC (95% CI)
Gulich 1999 (N=161, bacterial pharyngitis: 23.6%)	≥ 35ml/L*	0.78 (0.61–0.90)	0.82 (0.73–0.88)	0.57 (0.42–0.70)	0.92 (0.85–0.96)	0.85
Gulich 2002 (Phase1: n=116, GAS:28.7% phase 2: n=265, GAS: 27.5%)	≥ 35ml/L*	Derivation Streptoscore** : 0.88 (0.58–0.99) Validation Strepto score : 0.74 (0.53–0.89)	Derivation Streptoscore** : 0.95(0.81–1.0) Validation Strepto score : 0.95 (0.88–1.00)	Validation Strepto score** : 0.86 (0.65–0.95)	Validation Strepto score** : 0.91 (0.81–0.96)	
Christensen 2014 (n=100, bacterial tonsillitis 52%, GAS 26%)	6mg/L	Centor score 1–4:* 0.90 Centor score 2–4* 0.83	Centor score 1–4:* 0.45 Centor score 2–4* 0.70			Centor score 1–4:* 0.77 (0.66–0.87) Centor score 2–4:* 0.76 (0.65–0.88)

Abreviaturas: CRP (PCR) - proteína C reactiva; PPV (VP+) - Valor predictivo positivo; NPV (VP-) - Valor predictivo negativo; AUC - Área bajo curva; CI (IC) - Intervalo de confianza; GAS (EGA) - Estreptococo del grupo A; GBS (EGB) - Estreptococo del grupo B; GCS (EGC) - Estreptococo del grupo C; GGS (EGG) - Estreptococo del grupo G.

*Los criterios Centor (exudado amigdalino, linfadenopatía cervical anterior dolorida o linfadenitis, historial de fiebre (más de 38°C), y/o ausencia de tos) son un algoritmo para estimar la probabilidad de estreptococo hemolítico del Grupo A p (GABHS) en el origen del dolor de garganta. Cada uno de los criterios Centor puntúa 1 punto (puntuación máxima de 4).

** La puntuación del estreptococo clínica (mucosa de la garganta, úvula, amígdalas, paladar blando) se basaba en exploración clínica. Cada criterio puntuaba de 0 a 2 puntos (puntuación total de 0 a 8).

IVRI y neumonía

Nueve estudios incluidos en el análisis investigaron el valor de diagnóstico de la medición de la PCR en pacientes que acudían a atención primaria con signos y síntomas de IVRI, incluyendo neumonía (Apéndice 1) (Tabla A7).

D1005 - ¿Cuál es el valor umbral óptimo de la PCR en este contexto?
Se solapa con:

D1006 - ¿Pueden los valores de la PCR confirmar o descartar con fiabilidad casos de neumonía?

Valores de la PCR en pacientes con neumonía

Dos estudios presentaron los niveles medios de la PCR en pacientes con neumonía confirmada radiológicamente, uno entre la población pediátrica y el otro en la adulta. Heiskanen-Kosma *et al.* estudiaron la capacidad de la PCR de distinguir una neumonía vírica de una bacteriana en pacientes pediátricos con neumonía confirmada radiológicamente (n = 193). Los pacientes se dividieron en cuatro grupos según la etiología (neumocócica, por micoplasma o clamidia, vírica o de un grupo etiológico desconocido) determinada por un análisis de laboratorio del suero. Los valores de la PCR medidos usando pruebas de laboratorios convencionales eran parecidos entre los grupos y no había asociación significativa con la etiología de la neumonía (valor de 24,9 a 31,8 mg/L), (Tabla 15). Lagerstrom *et al.* analizaron concentraciones séricas de la PCR usando un lector NycoCard™ basado en laboratorio, en pacientes adultos con NAC confirmada por radiología [9]. La PCR media era de 65 (5 – 150) mg/L. Los niveles de la PCR eran mayores de 5 mg/L, 20 mg/L, 50 mg/L y 100 mg/L en 93 %, 79 %, 59 % y 31 % de los pacientes respectivamente, lo que sugiere que con un punto de corte de 100 mg/L solo un tercio de los casos de neumonía serían identificados (Tabla 15). Se observó que los pacientes con PCR < 20 mg/L estuvieron enfermos durante más tiempo antes de la medición de la PCR (8,5 días de media [rango 1 – 14] frente a 6 días [rango 1 – 28] para todos los pacientes).

Tres estudios presentaron la diferencia en el valor medio de la PCR en pacientes con neumonía y sin neumonía. Hopstaken *et al.* evaluó la validez de la prueba diagnóstica de la PCR en pacientes que presentaban signos y síntomas de IVRI. Los niveles medios de la PCR medidos usando pruebas de laboratorio convencionales, eran más altos para los casos de neumonía (145 mg/L (36 – 213)) que para los sin neumonía (17 mg/L (2 – 216)). Hubo un solapamiento sustancial evidente en los niveles de la PCR para pacientes con y sin neumonía. Tres estudios del consorcio GRACE mostraron niveles de la PCR medios en

una muestra de pacientes que acudían a atención primaria con tos aguda [11, 14, 15]. Se usó la medición de laboratorio convencional en dos estudios mientras que el tercero usó una serie de POCT de la PCR en el laboratorio. Los resultados pueden haberse sacado de los datos del mismo estudio, y son muy similares a los estudios de Van Vugt 2013 y Minnaard 2015. Teepe 2016 difería de los otros dos estudios ya que identificó un subconjunto de pacientes con neumonía bacteriana (Tabla 15). En general, en adultos, había mayor coherencia en los niveles de la PCR medios, en pacientes sin neumonía que en los que tenían neumonía (Tabla 15).

Tabla 15: Niveles de la PCR en pacientes que acuden a atención primaria con síntomas de IVR

Author Year	Mean CRP values (mg/L)
Mean CRP levels in patients with radiologically confirmed CAP	
Heiskanen-Kosma 2000	<u>Pneumococcal aetiology</u> : 26.8 mg/L (20.1–33.5 mg/L) <u>Mycoplasma or chlamydial aetiology</u> : 31.8 mg/L (20.5–33.1 mg/L) <u>Viral aetiology</u> : 26.1 mg/L (19.1–33.1 mg/L) <u>Unknown aetiology</u> : 24.9 mg/L (18.8–31.0 mg/L)
Lagerström 2006	65 (5–150)* CRP: > 100mg/L: 31% < 50mg/L: 41% < 20mg/L: 21% >5mg/L: 93%
Mean CRP levels in pneumonia and non-pneumonia patients	
Hopstaken 2009	Pneumonia : 145 mg/L (36–213)* No pneumonia: 17 mg/L(2–216)*
Minnaard 2015**	Pneumonia: 62 mg/L (SD 81) No pneumonia: 19 mg/L (SD 28)
Van Vugt 2013**	Pneumonia: 69 mg/L (SD 83) No pneumonia: 19 mg/L (SD 35)
Teepe 2016**	LRTI bacterial infection: 34 mg/L (SD 53) Bacterial pneumonia: 97 mg/L (SD 98) All patients: (19 mg/L (SD 35)

Abreviaturas: CAP (NAC) - neumonía adquirida en la comunidad; CRP (PCR) - proteína C reactiva; SD - desviación estándar.

*Los datos se presentan como medias (rango).

**Estos estudios se presentan juntos ya que ambos fueron parte del estudio del consorcio GRACE y parece que la población de estudio usada en el estudio Minnaard era un subconjunto del cohorte usado por Van Vugt and Teepe.

Determinación del umbral óptimo y la validez diagnóstica de la medición de la PCR en puntos de corte específico

Cinco estudios evaluaron el uso de las pruebas de la PCR para el diagnóstico de neumonía con punto de corte de > 20 mg/L (Tabla 16, Tabla 17, Tabla 18, Apéndice 1, Tabla A9, Tabla A10). Holm *et al.* analizaron los niveles de la PCR en adultos diagnosticados con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) por

su médico de familia [151] (usando pruebas de laboratorio convencionales) para predecir la neumonía. Los autores escogieron un punto de corte de 20 mg/L según la bibliografía, basándose en que se requiere un valor relativamente bajo para alcanzar una sensibilidad aceptable en el diagnóstico de la neumonía en atención primaria. Observaron que con un punto de corte de 20 mg/L, la PCR tenía mejor sensibilidad que el diagnóstico clínico del médico por sí solo, para identificar a los pacientes con neumonía (0,73 frente a 0,60) mientras que las otras medidas empleadas para analizar la validez diagnóstica la de prueba (específicamente VP+, VP), eran parecidas. No obstante, los autores concluyeron que la sensibilidad y especificidad de la PCR para diagnosticar neumonía era demasiado baja (Tabla 16).

Lagerstrom *et al.* midieron los niveles de la PCR en pacientes con síntomas respiratorios y sospechosos de tener NAC (n = 177) reclutados en un estudio previo usando un dispositivo POCT en el laboratorio [9]. Informaron de los resultados de la PCR con un umbral de entre 20 mg/L y 50 mg/L, pero no estaba claro por qué seleccionaron esos umbrales. Con el punto de corte en 20 mg/L, la sensibilidad y especificidad eran de 0,79 y 0,65, respectivamente (Tabla 16). La especificidad mejoraba con un punto de corte de 50 mg/L (0,84) pero a cambio de reducir la sensibilidad (0,59). Como el 41 % de los pacientes de neumonía tenía niveles de la PCR de < 50 mg/L, y 21 % los tenían de < 20 mg/L, los autores concluyeron que las pruebas de la PCR por sí solas, no eran lo suficientemente sensibles para descartar neumonía en atención primaria.

Minnaard *et al.* intentaron comparar la validez de la prueba de diagnóstico de los dispositivos POCT de la PCR, con la prueba PCR convencional de laboratorio y también determinar si las diferencias en las pruebas podrían afectar a la capacidad de predecir neumonía en adultos [154]. Se establecieron puntos de corte en 20 mg/L y 100 mg/L que según la bibliografía y guías consultadas, eran los umbrales más usados para distinguir cuando había o no neumonía. Con un punto de corte de 20 mg/L, la sensibilidad era demasiado baja para descartar y era comparable en todas las pruebas de POCT, yendo de 48,0 % a 61,4 % (Tabla 17). Con un punto de corte de 100 mg/L, la especificidad era alta e iba de 97,7 a 99,0 %, lo que indicaba que la prueba era lo suficientemente específica para confirmar neumonía (Tabla 18). Los autores concluyeron que los cinco dispositivos POCT usados en el estudio respondían tan bien como los del laboratorio para detectar neumonía.

Hopstaken *et al.* evaluaron el valor diagnóstico de la PCR para la neumonía en pacientes de atención primaria con IVRI. La medición de la PCR se realizó usando pruebas de laboratorio estándar. Las curvas ROC resumían la validez

diagnóstica de la prueba PCR para diferenciar la neumonía de la bronquitis aguda con varios umbrales de la PCR (10 mg/L, 20 mg/L y 100 mg/L) [12].

Comparado con los estudios de Holm *et al*, Lagerstrom *et al*. y Minnaard *et al*., con un punto de corte de 20 mg/L, la prueba demostraba un 100 % de sensibilidad para identificar a los pacientes con neumonía. Por ello los autores establecieron que ese era el valor de corte óptimo para descartar neumonía en un centro de atención primaria (Tabla 16).

En comparación con otros estudios (publicados entre 2006 y 2015), Melbye *et al*., un estudio anterior de publicado en 1988, investigaron el valor diagnóstico de la medición de la PCR usando pruebas de laboratorio convencionales con puntos de corte de > 11 mg/L y > 50 mg/L, para diferenciar la neumonía en pacientes de 15 años de edad o más, tratados con antibióticos por los médicos de familia por sospecha de neumonía [10]. Los autores no mencionaron las razones para seleccionar esos umbrales, pero observaron que con el umbral de 11 mg/L, la sensibilidad y especificidad era de 0,82 y 0,60, respectivamente (Tabla 16). Aumentar el umbral de la PCR a 50 mg/L resultó mejorar la especificidad (0,96) pero a costa de menor sensibilidad (0,74). Los autores concluyeron que eran necesarios más estudios para establecer un nivel de corte más ajustado para diagnosticar neumonía.

Tabla 16: Medidas de la validez diagnóstica de la prueba PCR en pacientes que acuden a atención primaria con síntomas de IVR

Author Year	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Likelihood ratios	AUC	DOR (95% CI)
Holm 2007	CRP ≥20 mg/L: 0.73	CRP ≥20 mg/L: 0.65	CRP ≥20 mg/L: 0.24	CRP ≥20 mg/L: 0.94			CRP ≥20 mg/L: 5.02 (2.59– 9.88)
Hopstaken 2009	CRP 10 mg/L: 100, CRP 20 mg/L: 100, CRP 100 mg/L: 81.8	CRP 10 mg/L: 36.1, CRP 20 mg/L: 50.6, CRP 100 mg/L: 84.3	CRP 10 mg/L: 17.2, CRP 20 mg/L: 21.2, CRP 100 mg/L: 40.9	CRP 10 mg/L: 100, CRP 20 mg/L: 100, CRP 100 mg/L: 97.2		AUC 0.90	
Lagerstrom 2006	CRP 20 mg/L: 0.79 CRP 50mg/L: 0.59	CRP 20 mg/L: 0.65 CRP 50 mg/L: 0.84	CRP 20 mg/L: 66.33% CRP 50 mg/L: 76.19	CRP 20 mg/L: 78.48% CRP 50 mg/L: 70.18	CRP 20 mg/L: LR+ = 2.28 LR- = 0.32 CRP 50 mg/L: LR+ = 3.71 LR- = 0.49		
Melbye 1988	CRP > 11 mg/L: 82%, CRP > 50 mg/L: 74%	CRP > 11 mg/L: 60%, CRP > 50 mg/L: 96%		CRP > 11 mg/L: 0.28, CRP > 50 mg/L: 0.8	CRP > 11 mg/L: 2.1, CRP > 50 mg/L: 37		
Minnaard 2015	Tables 17/18	Tables 17/18	Tables 17/18	Tables 17/18			

Abreviaturas: CRP (PCR) - proteína C reactiva; PPV (VP+) - Valor predictivo positivo; NPV (VP-) - Valor predictivo negativo; AUC - Área bajo curva; CI (IC) - Intervalo de confianza; LR+ - Cociente de probabilidad positivo; LR- - Cociente de probabilidad negativo; AUC - Área bajo curva; DOR - Odds ratio diagnóstica; SD - desviación estándar.

Tabla 17: Medidas de la validez diagnóstica de la PCR con punto de corte de 20 mg/L en pacientes que acuden a atención primaria con tos aguda [11]

CRP test	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV % (95% CI)	NPV % (95% CI)
Laboratory analyser	61.4 (53.2 – 69.1)	76.0 (74.3 – 77.5)	11.8 (9.6 – 14.3)	97.4 (96.6 – 98.0)
Afinion	55.0 (45.2 – 64.4)	73.0 (63.6 – 80.7)	9.6 (7.8 – 11.9)	96.9 (96.0 – 97.6)
NycoCard™ Reader II	54.0 (44.3 – 63.4)	75.0 (65.7 – 82.5)	10.1 (8.2 – 12.5)	96.9 (96.1 – 97.6)
Eurolyser Smart	48.0 (38.5 – 57.7)	79.0 (70.0 – 85.8)	10.7 (8.5 – 13.3)	96.7 (95.8 – 97.3)
QuikRead go®	52.0 (42.3 – 61.5)	72.0 (62.5 – 79.9)	8.8 (7.1 – 11.0)	96.6 (95.7 – 97.3)
QuikRead® 101	49.0 (39.4 – 58.7)	74.0 (64.6 – 81.6)	9.0 (7.1 – 11.2)	96.5 (95.6 – 97.2)

Abreviaturas: IC - intervalo de confianza; PV+ - Valor predictivo positivo; PV- - Valor predictivo negativo.

Tabla 18: Valores de validez diagnóstica de la PCR con punto de corte de 100 mg/L en pacientes que acuden a atención primaria con tos aguda [11]

CRP test	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV % (95% CI)	NPV % (95% CI)
Laboratory analyser	24.3 (17.9 – 27.8)	97.7 (97.0 – 98.2)	35.4 (26.6 – 45.4)	96.1 (95.3 – 96.8)
Afinion	20.0 (13.3 – 28.9)	99.0 (94.6 – 99.9)	51.1 (38.2 – 63.8)	95.9 (95.1 – 96.6)
NycoCard™ Reader II	20.0 (13.3 – 28.9)	98.0 (93.0 – 99.4)	34.3 (24.9 – 45.1)	95.9 (95.1 – 96.6)
Eurolyser Smart	19.0 (12.5 – 27.8)	99.0 (94.6 – 99.9)	49.8 (36.9 – 62.8)	95.9 (95.1 – 96.6)
QuikRead go®	20.0 (13.3 – 28.9)	99.0 (94.6 – 99.9)	51.1 (38.2 – 63.8)	95.9 (95.1 – 96.6)
QuikRead® 101	19.0 (12.5 – 27.8)	99.0 (94.6 – 99.9)	49.8 (36.9 – 62.8)	(95.1 – 96.6)

Abreviaturas: CI (IC) - intervalo de confianza; PPV (VP+) - Valor predictivo positivo; NPV (VP-) - Valor predictivo negativo.

Establecer el umbral óptimo de la prueba en combinación con los signos y síntomas

En la práctica diaria, la interpretación del valor de la PCR se hace junto con el juicio clínico basado en los signos y síntomas que presenta el paciente.

Holm *et al.*, investigaron la validez diagnóstica de la prueba PCR junto con un diagnóstico de neumonía realizada por el médico. Observaron que el diagnóstico clínico del médico más la medición de la PCR con un umbral > 20 mg/L era menos sensible (0,49 frente a 0,60), pero más específico (0,84 frente a 0,68) que solo el diagnóstico del médico (Tabla 19).

Cuatro estudios analizaron el uso de las pruebas PCR junto con la regla de predicción clínica para diferenciar entre neumonía y otra IVRI en atención primaria (Tabla 19). Tres usaron pruebas de laboratorio convencionales mientras que uno notificó los niveles de la PCR midiéndolos con varios

dispositivos POCT de la PCR en un laboratorio. Hopstaken *et al.* describió el valor diagnóstico de realizar y grabar un historial médico completo estándar y una exploración clínica además de la medición de la PCR. Se crearon curvas ROC y el AUC respectiva para establecer el poder diagnóstico general de la PCR con diferentes puntos de corte (10 mg/L, 20 mg/L, y 50 mg/L). Junto con los signos y síntomas clínicos, se seleccionó la PCR a 20 mg/L como el umbral óptimo. Los síntomas y signos más el valor de corte de la PCR de 20 mg/L era un modelo de predicción significativamente mejor para predecir la probabilidad de neumonía que los signos y síntomas por sí solos ($p < 0,001$) [155]. El uso de la regla de decisión clínica permitió identificar a un grupo de pacientes con riesgo bajo de neumonía. El valor predictivo combinado de pacientes que no tenían neumonía era de 97 % (IC 95 %: 92-99 %). Si se aplicaba este algoritmo diagnóstico a pacientes que recibieron antibióticos, el 41 % de las prescripciones podían haberse evitado, con un 2,5 % de riesgo de no identificar una neumonía. Los autores vieron que era necesario más validación del algoritmo para identificar a los pacientes de bajo riesgo.

Van Vugt *et al.* intentaron cuantificar la validez diagnóstica de la PCR además de los signos y síntomas para predecir la neumonía [14]. Los adultos que presentaban tos aguda ($n = 2.820$) fueron agrupados en neumonía ($n = 140$) o sin neumonía según las radiografías torácicas (prevalencia NAC = 5 %). La validez diagnóstica de la PCR a umbrales relevantes clínicamente (> 20 mg/L, > 30 mg/L, > 50 mg/L, > 100 mg/L), fue estudiada para la predicción de neumonía en adultos que acudían con tos aguda además de 14 criterios diagnósticos preseleccionados basados en la anamnesis y la exploración física [14]. Se evaluó el nivel del corte óptimo usando el AUC. Posteriormente desarrollaron un sistema de clasificación simplificado del riesgo de enfermedad, usando seis signos y síntomas, e incluyendo todos los coeficientes de regresión en el modelo. Al añadir el valor del nivel de la PCR a > 30 mg/L, aumentó significativamente el AUC de 0,70 (0,65-0,75) a 0,77 (0,73 – 0,81); $p < 0,05$, 17 – 30 %) (Tabla 19). El modelo de signos y síntomas fue útil para identificar correctamente a los pacientes con riesgo bajo (puntuación de 0, probabilidad $< 2,5$ %) o alto (puntuación > 3 , probabilidad > 20 %). En el 74 % de los pacientes en los que seguía habiendo dudas (riesgo estimado de 2,5 %-20 %), la medición de la PCR ayudó a descartar de manera correcta la neumonía. De los 1.987 pacientes sin neumonía que fueron clasificados como riesgo intermedio, añadir el valor de PCR a > 30 mg/L, significó que 967 fueran reclasificados correctamente a riesgo bajo, y que 64 fueron clasificados incorrectamente como riesgo alto. De los 105 pacientes con neumonía que fueron clasificados como riesgo intermedio, añadir la PCR reclasificó incorrectamente a riesgo bajo a 27 y a 22 a riesgo alto. El 39 % (54/140) de todos los pacientes con

neumonía con confirmación radiográfica tenían una PCR de < 20 mg/L. Esos pacientes solían ser de mayor edad ($p = 0,01$), frecuentemente tenían signos y síntomas positivos del modelo de diagnóstico y con frecuencia, usaban esteroides (inhalados o por vía oral). No obstante, a pesar de la mayor validez diagnóstica al añadir las mediciones de la PCR a los signos y síntomas clínicos, un grupo importante de pacientes fueron clasificados como de riesgo intermedio, para los cuales la toma de decisión clínica sigue siendo todo un reto.

Minnaard *et al.*, aplicaron el mismo modelo de signos y síntomas que Van Vugt *et al.*, con y sin PCR, a su población control de casos anidada. La población del estudio de Minnaard también se obtuvo del estudio GRACE y puede ser un subconjunto de la cohorte usado en el estudio de Van Vugt (Tabla 19). Al igual que en el estudio de Van Vugt, el uso del modelo de signos y síntomas sin la prueba de la PCR tuvo una AUC de 0,70 (IC 95 %: 0,65 – 0,75) que aumentaba a 0,79 tras añadir la prueba de la PCR. Cada una de las cinco pruebas POCT (Af-inion™, NycoCard™ Reader II, Smart Eurolyser, QuikRead go® y QuikRead® 101) tuvieron una validez diagnóstica similar al analizador de la PCR del laboratorio (AUC 0,79 a 0,80 comparado con 0,79 con el analizador del laboratorio).

Un tercer estudio del consorcio GRACE usó la misma cohorte de pacientes que Van Vugt y Minnaard ($n = 3104$), pero usaron la presencia de bacterias específicas en las muestras respiratorias (con una muestra de esputo o hisopos nasofaríngeos) para identificar a pacientes con IVRI bacteriana ($n = 539$, 17 %), y una combinación de radiografía torácica y la presencia de bacterias específicas en muestras respiratorias para establecer si los pacientes tenían neumonía bacteriana ($n = 38$, 1 %) [15]. La PCR con un umbral de 30 mg/L se añadió a los otros criterios diagnósticos que se habían mostrado como indicadores independientes de las IVRI bacterianas (esputo descolorido) o neumonía bacteriana (comorbilidad, temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$, crepitaciones en la auscultación pulmonar). Añadir la PCR a los otros criterios diagnósticos aumentó la AUC para las IVRI bacterianas de 0,56 (IC 95 %: 0,54 – 0,59) a 0,62 (IC 95 %: 0,59 – 0,65) y para la neumonía bacteriana de 0,68 (IC 95 %: 0,58 – 0,77) a 0,79 (IC 95 %: 0,71 – 0,87). Los autores concluyeron que aunque la PCR añadía valor diagnóstico a los modelos de signos y síntomas, tenía una utilidad limitada para predecir la causa bacteriana de las IVRI.

Tabla 19: Validez de la prueba de diagnóstico de la PCR en combinación con signos y síntomas en pacientes que acuden a atención primaria con síntomas de IVR

Author Year	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Likelihood ratios	AUC (95% CI)	DOR (95% CI)
Holm 2007	Clinical pneumonia + CRP ≥ 20 mg/L: 0.49	Clinical pneumonia + CRP ≥ 20 mg/L: 0.84	Clinical pneumonia + CRP ≥ 20 mg/L: 0.32	Clinical pneumonia + CRP ≥ 20 mg/L: 0.91			Clinical pneumonia + CRP ≥ 20 mg/L: 4.97 (2.60–9.52)
Hopstaken 2003						CRP 10 mg/L: 0.77 CRP 20 mg/L: 0.8 CRP 50 mg/L: 0.87	CRP 10 mg/L: 11.7 (1.55–88.61) CRP 20 mg/L: 8.48 (2.45–29.39) CRP 50 mg/L: 17.62 (5.77–53.85)
Teepe 2016*			For LRTI bacterial infection: Signs and Symptoms (discoloured sputum) + CRP >30 mg/L: 0.371 (95% CI: 0.312 – 0.433) For bacterial pneumonia: Signs and Symptoms (Comorbidity, temperature $\geq$ 38°C, crackles on lung auscultation) + CRP >30 mg/L: 0.25 (95% CI: 0.006 – 0.806)	For LRTI bacterial infection: Signs and Symptoms (discoloured sputum) + CRP >30 mg/L: 0.875 (95% CI: 0.854 – 0.893) For bacterial pneumonia: Signs and Symptoms (Comorbidity, temperature $\geq$ 38°C, crackles on lung auscultation) + CRP >30 mg/L: 0.997 (95% CI: 0.993 – 0.999)		For LRTI bacterial infection: Signs and Symptoms (discoloured sputum) + CRP >30 mg/L: 0.62(95% CI: 0.59 – 0.65) For bacterial pneumonia: Signs and Symptoms (Comorbidity, temperature $\geq$ 38°C, crackles on lung auscultation) + CRP >30 mg/L: 0.79 (95% CI: 0.71 – 0.87)	

Author Year	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Likelihood ratios	AUC (95% CI)	DOR (95% CI)
VanVugt 2013*	Low risk:** 22% High risk:** 29%	Low risk:** 43% High risk:** 97%	High risk:** 31%	Low risk:** 98%	<u>Low risk:**</u> Positive likelihood ratio 0.4, Negative likelihood ratio: 1.8 <u>Intermediate risk:**</u> Positive likelihood ratio 1.2 Negative likelihood ratio 0.9 <u>High risk:**</u> Positive likelihood ratio 8.6 Negative likelihood ratio 0.7	CRP >30 mg/L: 0.77 (0.73–0.81)	CRP >20 mg/L: 3.5 (2.4–5) CRP >30 mg/L: 3.8 (3.7–5.5) CRP >50 mg/L: 4.8 (3.2–7.1) CRP >100 mg/L: 6.0 (3.6–10)
Minnaard 2015*						Signs and symp- toms model: 0.70 (95% CI: 0.65–0.75) Signs and symp- toms model + CRP: 0.79	

* Estos estudios se presentan juntos ya que fueron parte del estudio GRACE y parece que la población de estudio usada en el estudio Minnaard era un subconjunto del cohorte usado por Van Vugt y Teepe.

** La probabilidad de neumonía basada en signos y síntomas (dificultad para respirar, ausencia de moqueo, respiración vesicular disminuida, crepitaciones, taquicardia, fiebre (> 37.8°C)) además de la medición de la PCR.

D1002 - ¿Cómo se compara la prueba con otras pruebas en términos de validez diagnóstica?

La revisión sistemática de la validez diagnóstica está limitada a la prueba de la PCR para las indicaciones especificadas, y como tal, queda fuera del alcance de este estudio hacer un análisis completo del desempeño de esas pruebas alternativas. Por lo tanto, esta sección se limita a las descripciones de la validez de las pruebas alternativas identificadas en las guías de práctica clínica (A0024) (A0025), y en los estudios incluidos en la revisión sistemática (Tabla 11).

Sinusitis

Hansen *et al.* evaluaron el valor diagnóstico de la velocidad de sedimentación globular (VSG) para la sinusitis maxilar aguda. Las concentraciones de VSG y PCR eran mejores criterios de diagnóstico que otros síntomas y signos relacionados con esta afección, y ambos análisis pueden realizarse en atención primaria. La combinación de esas dos variables tenía una sensibilidad de 0,82 y una especificidad de 0,57, y se determinó que eran mejores que la exploración clínica por sí sola para decidir indicar antibióticos. No obstante, el estudio no pretendía establecer cuál de los dos marcadores de la infección tenía mayor valor diagnóstico.

Ebell *et al.* observaron que la PCR y VSG eran los mayores indicadores de rinosinusitis bacteriana aguda, comparado con otros signos y síntomas asociados con la afección según análisis de regresión logística de una sola variable. La *odds ratio* para la PCR era más alta que para la VSG, lo que parece sugerir que la PCR puede tener un valor predictivo mayor para establecer los pacientes que tienen sinusitis aguda. No obstante, el objetivo era desarrollar una regla de decisión clínica, y no intentó determinar cuál de los marcadores de infección era el mejor indicador.

Una revisión sistemática de 2016 de imágenes y pruebas de laboratorio usadas en el diagnóstico de la rinosinusitis aguda, identificó un único estudio que evaluaba la validez diagnóstica de una tira reactiva comparable a las normalmente usadas en el diagnóstico de una infección del trato urinario [147]. Sugiere que esas tiras reactivas ofrecen una alternativa barata y sencilla a las otras pruebas diagnósticas como los TAC y las punciones antrales, consideradas poco deseables para su uso en atención primaria debido al gasto asociado y a su poco valor práctico. Los investigadores vieron que la esterasa leucocitaria y el nitrito eran muy específicos, mientras que el pH y la proteína eran muy sensibles. Una clasificación que asignaba puntos (de 0 a 3) a cada uno de esas pruebas, identificaba con éxito a los pacientes como de riesgo bajo (0 %), moderado (33 %), y alto (100 %), de rinosinusitis

aguda. Sin embargo, se consideró que el estudio tenía un riesgo de sesgo alto porque usaba imágenes en vez de punciones antrales como prueba de referencia, y los umbrales para clasificar a los pacientes en grupos de riesgo se establecieron posteriormente [147]. Tres estudios identificados en la revisión sistemática evaluaron la presencia de leucocitos en los lavados nasales, con un LR+ que iba de 3,06 a 4,92 y un LR- de 0,08 a 0,74. Hacer una rinoscopia de pus en la cavidad nasal, o garganta o un recuento de glóbulos blancos no daban suficiente validez para diagnosticar la rinosinusitis aguda [147].

Faringitis o amigdalitis

Para mejorar la prescripción apropiada de antibióticos, se han desarrollado reglas de predicción clínica para diferenciar la faringitis estreptocócica de la faringitis por otras causas. Los test rápidos de detección de antígenos (RADT) que usan un hisopo faríngeo, y cuyos resultados se obtienen entre cinco y siete minutos, también se han desarrollado para detectar EGA.

Las guías de práctica clínica identificadas para la faringitis, abogan por el uso de la puntuación Centor de cuatro puntos (temperatura oral $> 38,3^{\circ}\text{C}$, exudado amigdalar, ausencia de tos, y nodos linfáticos cervicales inflamados), la clasificación de McIsaac, o la escala de fiebre *Fever PAIN* para clasificar a los pacientes basándose en la probabilidad de EGA. Las guías recomiendan limitar el tratamiento de antibióticos (retrasado o inmediato), o el tratamiento con antibióticos condicionado a más pruebas (es decir, un test rápido de detección de antígeno (RADT) para aquellos con una puntuación más alta (3 – 4 puntuación Centor, > 2 McIsaac y > 2 *FeverPAIN*) (A0025). La combinación de las medidas de la PCR y de la exploración clínica basada en la puntuación Centor se usó en tres de los cuatro estudios que evaluaban la PCR en pacientes con faringitis [6, 7, 153, 157]. Como regla de decisión para la prescripción de antibióticos (puntuación > 3) en adultos que acuden a atención primaria con faringitis, la escala Centor mostraba una especificidad razonable (0,82, IC 95 %: 0,72 – 0,88) y una probabilidad pos-prueba de 12 % a 40 %, basado en la prevalencia anterior de EGA de 5 % a 20 % [158]. En una revisión sistemática de RADT, la heterogeneidad entre estudios era moderada pero los RADT inmunocromatográficos tenían una gran sensibilidad (rango de 86 % a 91 %) y eran muy específicos (rango de 93 % a 97 %) para detectar faringitis por EGA en adultos, aunque la evidencia no era tal en niños. Para los test rápidos de detección de antígenos mediante técnicas de enzimoimmunoanálisis, solo se lograron identificar algunos estudios en la revisión. En adultos, los resultados eran heterogéneos, mientras que en niños mostraban una gran sensibilidad y especificidad (0,86 y 0,92). La especificidad disminuye por la poca capacidad del test de diferenciar entre amigdalitis aguda secundaria a EGA, e infección en las amígdalas por otra razón en portadores de EGA [159]. La sensibilidad clínica

de los RADT está influenciada por la calidad de la muestra amigdalina, por la experiencia del médico y por el inóculo de EGA.

También se ha investigado el uso de otros marcadores de infección, como la procalcitonina, el recuento de linfocitos y el recuento absoluto de neutrófilos para detectar amigdalitis aguda por EGA. Además de la POCT de la PCR, el estudio de Christensen *et al.*, intentaba establecer si determinar niveles de biomarcadores como procalcitonina, recuento de leucocitos, y el recuento absoluto de neutrófilos podría aumentar la validez diagnóstica cuando se usa junto con la puntuación Centor y RADT. La prueba de la PCR era más sensible (90 %), pero menos específica (45 %) que la procalcitonina (sensibilidad 72 %, especificidad 58 %), recuento de glóbulos blancos (sensibilidad 69 %; especificidad 73 %), o recuento absoluto de neutrófilos (sensibilidad 66 %; especificidad 87 %). No obstante, las sensibilidades y especificidades eran más altas usando el RADT que cualquier otro marcador de enfermedad. Los autores concluyeron que la PCR, procalcitonina, recuento de glóbulos blancos y recuento absoluto de neutrófilos, no debería ser realizado en pacientes con amigdalitis aguda, ya que no ayuda significativamente a un aumento de la sensibilidad o especificidad de los RADT.

IVRI incluyendo neumonía

El diagnóstico de la neumonía en atención primaria se basa normalmente en hallazgos clínicos, pero a veces están apoyados en análisis microbiológicos de las muestras de esputo. No obstante, el cultivo de esputo puede generar bacterias sin relevancia clínica y por lo tanto, los hallazgos del análisis microbiológico no pueden usarse como evidencia definitiva del agente etiológico de la infección [151]. Como no es factible obtener radiografías torácicas en todos los pacientes con IVRI en atención primaria, los médicos normalmente se basan en signos, síntomas y pruebas sencillas adicionales cuando están disponibles. Se evaluó el valor diagnóstico del historial y los hallazgos en la exploración clínica para la neumonía en atención primaria en el estudio de Van Vuat *et al.*, incluido en esta revisión sistemática. El AUC para los modelos de signos y síntomas publicados previamente para la neumonía, variaban entre 0,55 (IC 95 %: 0,50 – 0,61) y 0,68 (IC 95 %: 0,66 – 0,76). Casi todos los modelos de regresión mostraban baja calibración para neumonía, con Hosmer-Lemeshow de $p < 0,001$, mostrando poca adecuación. Los autores desarrollaron un modelo de diagnóstico simplificado basado en síntomas y signos (ausencia de moqueo, presencia de dificultad respiratoria, crepitaciones y sonidos de respiración más bajos durante la auscultación, taquicardia [$> 100/\text{min}$], o fiebre [$> 37,8^{\circ}\text{C}$]) con una AUC de 0,70 (IC 95 %: 0,65 – 0,75) y buena calibración para la neumonía (Hosmer-Lemeshow de $p = 0,50$). También se evaluó el valor diagnóstico de la procalcitonina

además de los signos y síntomas, pero se observó que tenía un valor adicional limitado (el AUC aumentaba a 0,71 [0,67 a 0,76] en esta cohorte de pacientes con IVRI de atención primaria) [14]. Teepe *et al.* investigaron la utilidad diagnóstica de añadir la PCR o la procalcitonina al modelo de diagnóstico de signos y síntomas para las IVRI bacterianas y, por separado, para la neumonía bacteriana. Aunque vieron que la PCR añadía valor a su modelo, la procalcitonina no [15].

D1003 - ¿Cuál es la prueba de referencia para las IRA y con qué probabilidad clasifica correctamente el estado de salud?

La prueba de referencia varía dependiendo de la indicación clínica para la que se utiliza la prueba de la PCR. Como se describe en (A0002), las infecciones respiratorias comprenden una serie de diagnósticos específicos que pueden clasificarse por lo general en IVRI e IVRS. Las pruebas de referencia para estas afecciones difieren entre (A0024) y (A0025). Esta sección está limitada a aquellas infecciones respiratorias para las que se identificaron estudios sobre la validez diagnóstica de la prueba.

Sinusitis

La prueba de referencia identificada para el diagnóstico de sinusitis maxilar aguda es la tomografía computerizada y/o aspiración de los senos paranasales [4]. Las guías de práctica clínica normalmente no recomiendan el uso de imágenes porque la precisión de la radiografía se considera baja. Las ecografías y radiografías no suelen estar disponibles por norma general en los centros de atención primaria y el TAC es caro y conlleva una exposición a la radiación potencialmente dañina. Aunque el TAC es muy sensible para detectar líquido en los senos, ese líquido puede ser causado también por una infección vírica, por lo que a la prueba le falta especificidad y por lo tanto, no es óptima como norma de referencia [3, 147]. Por ejemplo, en un estudio, el TAC había detectado inflamación de las mucosas o mayor líquido en los senos maxilares en el 70 % de los pacientes, pero solo el 53 % de los pacientes presentaban purulencia o mucopurulencia en la punción, lo que muestra que el TAC por sí solo no es suficiente para el diagnóstico de la sinusitis maxilar aguda [4]. La punción antral puede detectar secreciones purulentas asociadas con la infección bacteriana. Hacer cultivos de bacterias de esas secreciones es la prueba más específica para el diagnóstico de la sinusitis maxilar aguda. No obstante, como las bacterias no crecen *in vitro*, aunque estén presentes en el seno paranasal, la prueba no puede considerarse un 100 % sensible como prueba de referencia [3]. Aunque se sugiere la punción antral con/sin cultivo bacteriano como prueba de referencia, no se usa mucho debido a las molestias asociadas y la falta de conocimiento en la realización de la punción en los centros de atención primaria [147]. Las curvas ROC construidas para las diferentes pruebas de referencia para el diagnóstico de sinusitis aguda, es decir,

para hallazgos anómalos en el TAC, para presencia de líquido purulento o mucopurulento en una punción antral del seno maxilar y para el cultivo bacteriano positivo del líquido antral, llevaron a un AUC de 0,75, 0,77 y 0,72, respectivamente [3].

Faringitis o amigdalitis

El cultivo microbiológico de muestras de garganta sigue siendo la prueba de referencia para diagnosticar la infección bacteriana de la amígdala. La validez diagnóstica de los cultivos de las muestras de garganta era de un 90 % según Gulich *et al.*, tal y como aparece en un estudio previo [5]. Los cultivos microbiológicos tienen varias limitaciones que restringen su uso rutinario en atención primaria, por un lado su gasto relativo y por otro, que no se puede ayudar en la decisión terapéutica durante la primera consulta dado que los resultados tardan entre 48 y 72 horas [6]. La mayoría de las guías clínicas recomiendan limitar el uso de antibióticos para la faringitis/amigdalitis causada por infecciones estreptocócicas y/o por EGA en particular. El cultivo microbiológico de las muestras de garganta pueden determinar la condición de portador de EGA, no obstante, la causa de la infección puede atribuirse a otros patógenos. Además, las condiciones del cultivo *in vitro* pueden no facilitar el crecimiento de la muestra bacteriana, incluso si está presente en la vía respiratoria.

IVRI incluyendo neumonía

No hay una prueba de referencia para las IVRI que requieren antibióticos. La neumonía adquirida en la comunidad es un diagnóstico anatómico basado en criterios radiográficos y clínicos. Incluye infecciones por bacterias, hongos y virus y la gravedad de la afección depende de factores del huésped y de la virulencia. No se considera necesario diferenciar entre neumonía bacteriana y vírica dado que todas las guías relevantes aconsejan identificar a los pacientes con neumonía y tratar con antibióticos independientemente de si la etiología es bacteriana o vírica [14]. La prueba de referencia para diagnosticar la neumonía según guías internacionales y bibliografía médica consultada, es la radiografía convencional. No obstante, la interpretación de las radiografías torácicas está sujeta a variaciones entre observadores [10, 151]. Cabe señalar que la interpretación de pequeños cambios patológicos pueden no ser fiables [9, 10], con algunos estudios reconociendo que el uso de radiografías torácicas como prueba de referencia puede conducir a una clasificación errónea [11]. Un metaanálisis de 2015 sobre la validez diagnóstica de pruebas diagnósticas basadas en imagen para la neumonía adquirida en la comunidad, mostró una sensibilidad agrupada de 0,77 (0,73 a 0,80) y una especificidad de 0,91 (0,87 a 0,94) para las radiografías torácicas usando como norma de referencia el diagnóstico al alta hospitalaria. Un estudio usó una combinación de radiografías torácicas y la presencia de bacterias preespecificadas

de una muestra respiratoria (esputo o hisopo nasofaríngeo) para identificar a pacientes con neumonía bacteriana [15].

Las radiografías torácicas no están recomendadas para su uso rutinario en atención primaria por razones económicas y logísticas [12, 151]. Las buenas prácticas también recomiendan que debe evitarse la exposición de los pacientes a radiación ionizante potencialmente dañina siempre que sea posible. En la práctica general, la decisión de iniciar tratamiento antibiótico se basa por lo tanto, en la evaluación clínica, aunque se sabe que su valor predictivo es bajo. Por ejemplo, el estudio de Holm *et al.* señaló que el VP+ del diagnóstico del médico de cabecera de neumonía radiográfica era de solo 0,23 [151]. Por tanto, se necesitan pruebas diagnósticas con mayor fiabilidad para apoyar las decisiones clínicas durante la primera consulta.

7.5 Discusión

La POCT de la PCR fue realizada por el usuario en los centros de atención primaria en solo cuatro estudios. Como se señala en el apartado B0001, las POCT son pruebas a la cabecera del paciente que proporcionan resultados en solo unos minutos para ayudar en la toma de decisiones. En el contexto de esta revisión, la cuestión es si la disponibilidad de conocer el nivel de la PCR podría mejorar la validez diagnóstica comparada con la de la prueba de referencia utilizada para esas afecciones. Por tanto, la manera en la que se realiza la medida de PCR no es lo importante, por lo que se incluyeron tanto los dispositivos de POCT de la PCR del laboratorio (es decir, operados por personal formado del laboratorio), como mediciones convencionales de la PCR. La exactitud y precisión relativa de la POCT de la PCR comparada con esas técnicas, se considera en una revisión sistemática posterior sobre el rendimiento analítico. La base de evidencia para determinar la validez diagnóstica de la prueba en atención primaria, se caracteriza por un alto nivel de heterogeneidad tanto en las poblaciones de pacientes, criterios de diagnóstico, puntos de corte de la PCR, cómo se informa sobre la realización de la prueba y la ausencia de una prueba de referencia universal para el diagnóstico de las infecciones respiratorias que necesitan tratamiento antibiótico. No es apropiado realizar un metaanálisis de los datos, por lo que se presenta una revisión narrativa. No fue posible tampoco realizar un análisis por subgrupos (niños, personas mayores (> 65 años), pacientes que acudían en horario de urgencias y aquellos en lugares de atención de larga duración) debido a la falta de datos, aunque los resultados de esta revisión sistemática proporcionan una visión importante de la realización de la prueba, como un test que ayuda identificar pacientes que se beneficiarán del tratamiento antibiótico.

Como se mencionó en las preguntas de investigación -PICOd-, el estudio estaba limitado a pacientes que acudían a atención primaria con síntomas de IRA. Ese criterio se aplicó de forma estricta, así que se eliminaron los estudios que incluían a pacientes que acudían a otros centros como urgencias de hospital, centros de urgencias y consultas externas, a no ser que se pudieran extraer datos específicos para atención primaria. La utilización los datos para atención primaria está limitada debido a las diferencias de personal, acceso a los servicios de diagnóstico y el espectro de pacientes que acuden. Esta limitación puede no ser relevante en todos los países, donde algunas consultas externas y centros de urgencias pueden considerarse como parte del sistema de atención primaria. Aunque algunos estudios subrayaron la similitud entre pacientes que iban a centros de atención primaria y aquellos que iban a urgencias, esos estudios fueron excluidos porque preocupaban las diferencias potenciales en el personal y el acceso a servicios de diagnóstico. No obstante, eso significa que ciertos dispositivos del PCOT de la PCR como FebriDx[®], no fuese incluido en esta revisión sistemática porque los estudios disponibles no cumplían con nuestros criterios de inclusión por el tipo de centro de atención [162, 163]. FebriDx[®] combina la PCR con un punto de corte de 20 mg/L con un biomarcador vírico.

Validez diagnóstica de la prueba de la PCR para la sinusitis

Dos estudios sobre la utilidad de las pruebas de PCR para diagnosticar sinusitis aguda proporcionaron pocas evidencias sobre su beneficio. Ambos trabajos estudiaron una serie de umbrales y escogieron un umbral de la PCR relativamente bajo (10 mg/L y 17 mg/L) que fuese útil para descartar un diagnóstico de sinusitis bacteriana aguda. Un algoritmo basado en signos, síntomas y PCR con un punto de corte > 17 mg/L permitió que la mitad de los pacientes fuesen identificados con riesgo bajo de sinusitis bacteriana aguda, lo que permitió a los médicos tratar los síntomas sin prescribir antibióticos. Los autores observaron que era necesaria más investigación para validar prospectivamente la herramienta. Sin embargo, teniendo en cuenta que muchas de las guías clínicas actuales no recomiendan por lo general el uso de antibióticos para la sinusitis aguda, no está clara la utilidad de las pruebas de la PCR por sí solas o como parte de la predicción clínica [98]. Una revisión sistemática de 2016 sobre la validez diagnóstica de la prueba para el diagnóstico de rinosinusitis aguda en atención primaria, identificó cuatro estudios que evaluaban el rendimiento de las pruebas de la PCR [147]. Aunque esta revisión no se limitaba a los centros de atención primaria, sí incluía uno de los estudios mencionado [4]. Un análisis conjunto de los cuatro estudios mostró sensibilidades de 73 %, 39 % y 22 % para umbrales de

10 mg/L, 20-25 mg/L y 40 – 49 mg/L. Las estimaciones de especificidad correspondientes eran de 60 %, 87 % y 91 %, respectivamente. La revisión concluyó que *"no había un único umbral determinado para definir una prueba (de PCR) anómala"* y sugirió el uso de dos umbrales para definir grupos de riesgo bajo (< 10 mg/L), medio (10 – 30 mg/L) y alto (> 30 mg/L). En el contexto de las guías actuales de prescripción antibiótica, las pruebas de la PCR tenían beneficios limitados en la toma de decisiones clínicas para el diagnóstico de sinusitis.

Validez diagnóstica de la prueba de la PCR para faringitis o amigdalitis

Para los pacientes con faringitis aguda, muchas guías clínicas recomiendan que solo aquellas infecciones causadas por infecciones estreptocócicas, particularmente beta hemolítico del grupo A (EGA), deben ser tratadas con antibióticos [164]. Los pacientes con otras infecciones víricas o bacterianas normalmente no se benefician de los antibióticos. La faringitis por EGA normalmente es autolimitante, pero en raras ocasiones puede estar asociada con complicaciones graves que pueden prevenirse con tratamiento antibiótico. Por esta razón, la mayoría de las evidencias obtenidas de la validez diagnóstica de la prueba de la PCR para identificar a pacientes con faringitis/amigdalitis aguda que necesitan antibióticos, está relacionada específicamente con la identificación de aquellos pacientes con faringitis por EGA. Dos estudios presentaban los niveles medios de PCR en pacientes con faringitis o amigdalitis aguda, con resultados contrarios [6, 153]. Los criterios de inclusión diferían sustancialmente entre los estudios. En el estudio Calvino, los pacientes cumplían los cuatro criterios de Centor mientras que en el estudio Christensen, ninguno de los pacientes incluidos tenía una puntuación Centor de cuatro. Los estudios también diferían en cuanto a la proporción de pacientes en el grupo no EGA que no presentaban bacterias o presentaban otras bacterias no EGA. No está claro si es de esperar que otros tipos de infecciones bacterianas causen un aumento parecido en los niveles de la PCR. En el estudio Calvino, las infecciones estreptocócicas del grupo C causaban las elevaciones más altas en los valores de la PCR (PCR media 56,3 mg/L grupo C frente a 34,4 mg/L del grupo A). Además, como la prueba de referencia era una muestra de la garganta, algunos de los pacientes positivos para EGA, pueden haber sido portadores (que también tenían faringitis vírica o por otra bacteria), y esta proporción puede haber diferido entre estudios.

Dos estudios intentaron establecer el umbral óptimo de las pruebas de la PCR en pacientes que acudían con dolor de garganta [5, 6, 157]. El punto de corte elegido variaba sustancialmente (6 mg/L frente a 35 mg/L). Los estudios variaban en su objetivo, en el sentido de que el estudio Guilich intentaba usar la PCR para distinguir entre faringitis bacteriana o no

bacteriana, mientras que el estudio de Christensen *et al.* intentaba distinguir entre faringitis por EGA o no EGA.

Guilich *et al.* observaron que con un umbral de 35 mg/L, se mejoraba la capacidad de confirmar más que de descartar faringitis bacteriana, mejorando la sensibilidad y especificidad del diagnóstico clínico. Después, utilizaron este umbral como parte de un algoritmo clínico en dos pasos según el cual un 30 % de los pacientes que acudían con dolor de garganta necesitaban una medición de la PCR tras la evaluación clínica. La especificidad del algoritmo era mayor que la sensibilidad (Tabla 14). Como normalmente no tratar a los pacientes con faringitis por EGA no es un problema de seguridad en la mayoría de los países, una sensibilidad menor pero una especificidad mayor puede ser una contrapartida aceptable. No obstante, la puntuación desarrollada en este estudio necesita validación. Christensen *et al.*, con un umbral de 6 mg/L, informaron de que la PCR en combinación con la puntuación Centor puede ser útil para descartar faringitis por EGA, pero solo si los RADT no están disponibles. El valor medio y con el IC del 95 % para aquellos con infección no por EGA era de 15 mg/L (IC 95 %: 10 – 19). En este estudio el punto de corte de 6 mg/L puede ser demasiado bajo para distinguir apropiadamente entre pacientes con faringitis aguda causada por EGA y no EGA. La baja especificidad de este punto de corte significa que pueden tratarse innecesariamente muchos falsos positivos con antibióticos.

En general, un punto de corte de la PCR en 6 mg/L no va a ser útil para ayudar en la decisión de la prescripción de antibióticos ni por sí sola ni en combinación con la puntuación Centor, ya que funciona mejor para descartar la faringitis por EGA, pero llevaría a prescribir innecesariamente antibióticos.

Un punto de corte de 35 mg/L puede ser útil para determinar faringitis bacteriana y un estudio sugiere que podría ser útil para determinar faringitis por EGA como parte de la regla de predicción clínica, pero se necesitan más estudios de validación. Obviamente, los pacientes con evidencias de infección por EGA de acuerdo con los análisis microbiológicos en las muestras de faringe y amígdala tenían una concentración de la PCR media de 34,4 mg/L (IC 95 %: 25,6 – 43,3) según el estudio de Calvino *et al.*, lo que sugiere que con un umbral de 35 mg/L como el propuesto por Guilich *et al.*, algunos pacientes que presentan infección por EGA no serían identificados.

En conclusión, en la identificación de una infección por EGA, la prueba de la PCR parece ser más útil si se usa en combinación con signos y síntomas clínicos. No obstante, hay que señalar que existen otras alternativas, como RADT, que pueden tener mayor validez diagnóstica para la faringitis por EGA.

Validez diagnóstica de la prueba de la PCR para las IVRI / neumonía

Las guías clínicas actuales recomiendan antibióticos para la neumonía, pero no para otras infecciones de las vías respiratorias inferiores ya que normalmente son autolimitadas y se benefician poco de los antibióticos [42].

Hay datos limitados sobre los niveles de PCR en los pacientes pediátricos. Un estudio incluido en esta revisión incluyó pacientes pediátricos con neumonía y mostró niveles medios de PCR entre 24 y 32 mg/L. Observaron que los bebés con < 12 meses tenían niveles muy bajos de PCR (media 14 mg/L, no medible en 65 % de los bebés < 12 meses). En adultos, había más coherencia en los niveles de PCR en aquellos pacientes sin neumonía (PCR media 17 a 19 mg/L), que en aquellos con neumonía (PCR media 62 a 145 mg/L). Se observó que la concentración de PCR era baja (< 20 mg/L) en algunos adultos con neumonía (Van Vugt 39 %, Lagerstrom 21 %) [9, 14].

Cinco estudios informaron sobre la validez diagnóstica de la PCR con un umbral específico para diagnosticar la neumonía. Cuatro estudios informaron sobre un punto de corte de 20 mg/L, tres de los cuales observaron una sensibilidad entre 0,48 y 0,79 que, según los autores, era demasiado baja para descartar con seguridad la neumonía [9, 11, 151]. Por el contrario, el cuarto estudio de Hopstaken informó de una sensibilidad de 100 % con un punto de corte de 20 mg/L, Melbye observó una sensibilidad de 0,82 con un punto de corte de 11 mg/L, lo que sugiere que 18 % de los pacientes de neumonía podrían no identificarse con ese nivel de PCR más bajo. Con un umbral de 50 mg/L (n = 2) y 100 mg/L (n = 2) la especificidad estaba entre 0,84 y 0,99 y puede ser útil para confirmar la neumonía [9-12].

Cinco estudios investigaron la validez diagnóstica de la PCR junto con los signos y síntomas para determinar neumonía en pacientes que acudían con IVRI. Un estudio, Holm *et al.*, observó que añadir la PCR con un punto de corte de 20 mg/L aumentó la especificidad del juicio clínico pero redujo la sensibilidad, lo que sugiere que tendría un uso limitado en atención primaria a no ser que el médico estuviese intentando confirmar neumonía. Otros tres estudios [13-15] usaron la PCR junto con la regla de predicción clínica para clasificar a los pacientes en riesgo bajo, medio o alto de neumonía. En esos estudios, añadir la prueba de la PCR a la regla de predicción aumenta su poder discriminatorio. En Teepe, añadir la PCR aumentó el valor diagnóstico de sus reglas de predicción, pero los autores concluyeron que no era suficiente para excluir neumonía bacteriana. En el estudio de Hopstaken, el uso de la regla habría ahorrado un 41 % de las prescripciones de antibióticos, con un 2,5 % de riesgo de no identificar casos de neumonía. En el estudio de Van Vugt, la PCR solo era útil en la categoría de riesgo medio cuando había incertidumbre clínica, y permitió que se reclasificasen aproximadamente la mitad de este grupo en las categorías de riesgo alto o bajo.

Una serie de estudios identificados informaron sobre los valores medios de la PCR en los pacientes con neumonía. Aunque no es una medida de validez diagnóstica de una prueba, proporciona un contexto útil para la toma de decisiones. Valores bajos de la PCR no descartan un diagnóstico de neumonía tal y como muestran los estudios de adultos [9] y niños [150] con neumonía confirmada radiológicamente. Esto también era evidente en el solapamiento sustancial de los niveles de PCR entre pacientes con y sin neumonía, en un estudio prospectivo muy amplio del consorcio GRACE [14]. Por lo general, los resultados sugieren que los valores bajos de la PCR no pueden excluir un diagnóstico de neumonía y solo deberían usarse para complementar la toma de decisiones clínica. Basado en los hallazgos de la evaluación, integrar los signos y síntomas con pruebas de la PCR puede ser la aplicación más útil de la POCT de la PCR. No obstante, dada la posibilidad de que los niveles de la PCR sigan por debajo de los esperados para neumonía, sobretodo en pacientes pediátricos, los resultados tienen que interpretarse con cautela. Añadir la PCR a las reglas de decisión clínica puede mejorar las decisiones de prescripción de antibióticos en atención primaria. No obstante, a pesar de la mayor precisión diagnóstica al añadir las mediciones de la PCR a los signos y síntomas clínicos, usando las reglas de decisión clínicas de la literatura disponible, un grupo importante de pacientes continúan clasificados como de riesgo medio, para los cuales, la toma de decisión clínica sigue siendo un reto.

Un hallazgo clave de esta revisión es que la sensibilidad y especificidad de la PCR son generalmente bajos. Sería posible escoger un punto de corte tal que la sensibilidad o especificidad sean altos, pero no ambos. Si se elige un punto de corte que garantiza una sensibilidad alta, entonces la prueba puede ser mejor para descartar, mientras que poner una especificidad alta es mejor para confirmar. Los hallazgos sugieren que tener puntos de corte diferentes puede ser apropiado dependiendo del tipo de infección respiratoria aguda que presente el paciente. No obstante, el uso de puntos de corte diferentes podría llevar a confusión, mientras que el uso de un punto de corte universal, lleva a tener tasas diferentes de diagnósticos erróneos para todo tipo de infecciones respiratorias. En consecuencia la POCT de la PCR no es una prueba muy buena para distinguir entre infecciones respiratorias víricas o bacterianas. Sin embargo, ese hallazgo se ve contradicho por el impacto significativo en la prescripción de antibióticos en los ensayos de eficacia clínica. Por tanto, puede que la validez de la prueba tenga menor importancia, y lo que realmente sea determinante es que facilita el debate entre médico y paciente, y quizás un abordaje terapéutico más conservador para el manejo de las infecciones respiratorias agudas.

Anexo 8. Estrategias de búsqueda para aspectos económicos

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, in-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) < 1946 to May 03, 2019> Search Strategy:

- 1 exp Respiratory tract infections/ (343593)
- 2 (respiratory* adj3 (inflam* or infect*)).tw. (49224)
- 3 (ari or urti or lrti).tw. (4810)
- 4 (pneumon* or bronchopneumon* or pleuropneumon*).tw. (178049)
- 5 exp otitis media/ (23932)
- 6 (otitis media or aom).tw. (21702)
- 7 (bronchit* or bronchiolit*).tw. (30852)
- 8 (pharyngit* or laryngit* or tonsillit* or sore throat* or cough*).tw. (59817)
- 9 (nasopharyngit* or rhinopharyngit*).tw. (1017)
- 10 (sinusit* or rhinosinusit* or nasosinusit*).tw. (21211)
- 11 (common cold* or coryza).tw. (4062)
- 12 ((acute or viral or bacter*) adj2 rhinit*).tw. (279)
- 13 (influenza* or flu or ili).tw. (116548)
- 14 (severe acute respiratory syndrome or sars).tw. (8711)
- 15 croup.tw. (1418)
- 16 Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/ (35676)
- 17 ((acute or exacerbation*) adj3 (copd or coad or chronic obstructive pulmonary disease or chronic obstructive airway* disease or chronic obstructive lung disease)).tw. (6943)
- 18 or/1-17 (650631)
- 19 Point-of-Care Systems/ (11582)
- 20 (("point of care" or "point-of-care" or "near patient" or poc or rapid or bedside) adj5 (test* or analys* or immunoassay* or technique* or immunofluorescence or "fluorescent antibody")).tw. (58273)
- 21 c-reactive protein/ (42762)
- 22 (c reactive protein or c-reactive protein or C-reactive protein).tw,nm. (72109)

23 or/19-22 (138015)
 24 18 and 23 (8515)
 25 exp anti-Bacterial Agents/ (696603)
 26 antibiotic*.tw. (306582)
 27 exp Penicillins/ (78983)
 28 penicillin*.tw. (53223)
 29 exp Macrolides/ (105111)
 30 macrolide*.tw,nm. (22241)
 31 exp amoxicillin/ (10808)
 32 (amoxicillin* or amoxycillin*).tw,nm. (20090)
 33 amoxacillin*.tw,nm. (25)
 34 exp Tetracyclines/ (46717)
 35 tetracycline*.tw,nm. (44336)
 36 exp Quinolones/ (44847)
 37 quinolone*.tw,nm. (21463)
 38 ciprofloxacin*.tw,nm. (26625)
 39 exp Ciprofloxacin/ (12747)
 40 or/25-39 (887580)
 41 24 and 40 (2006)
 42 Economics/ (27028)
 43 "Costs and Cost Analysis"/ (47154)
 44 Cost allocation/ or Cost-benefit analysis/ or Cost control/ or Cost
 savings/ or Cost of illness/ or Cost sharing/ (131883)
 45 Health care costs/ (36760)
 46 Direct service costs/ (1162)
 47 Drug costs/ (15231)
 48 Hospital costs/ (10283)
 49 Health expenditures/ (18664)
 50 Value of life/ (5645)
 51 exp economics, hospital/ or exp economics, medical/ or economics,
 nursing/ or economics, pharmaceutical/ (43748)
 52 exp models, economic/ (14070)
 53 (economic* or pharmacoeconomic* or price* or pricing).ti,ab. (271408)

- 54 (cost* adj5 (healthcare or health-care or benefit or effective* or estimat* or "per unit")).ti,ab. (184049)
- 55 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 (597246)
- 56 42 or 43 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 (527277)
- 57 41 and 56 (110)
- 58 limit 57 to (comment or congress or editorial or letter) (2)
- 59 57 not 58 (108)

Embase 10 May 2019

Session Results

No.	Query Results	Results
#37.	#32 AND #36	90
#36.	#33 OR #34 OR #35	1,399,170
#35.	(cost* NEAR/5 (healthcare OR 'health care' OR benefit OR effective* OR estimat* OR 'per unit')):ti,ab	257,824
#34.	economic*:ti,ab OR pharmacoeconomic*:ti,ab OR price*:ti,ab OR pricing:ti,ab	353,886
#33.	'economics'/exp OR 'cost'/exp OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost control'/exp OR 'cost of illness'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'socioeconomics'/de OR 'health economics'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic model'/exp	1,100,249
#32.	#30 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ('Article'/it OR 'Article in Press'/it OR 'Erratum'/it OR 'Review'/it	2,026
#31.	#30 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	3,207
#30.	#20 AND #24 AND #29	9,197
#29.	#25 OR #26 OR #27 OR #28	1,629,597
#28.	penicillin*:ab,ti OR macrolide*:ab,ti OR amoxicillin*:ab,ti OR amoxycillin*:ab,ti OR tetracycline*:ab,ti OR quinolone*:ab,ti OR ciprofloxacin*:ab,ti	146,535
#27.	'quinolone derivative'/exp OR 'ciprofloxacin'	158
#26.	antibiotic*:ab,ti	412,464
#25.	'antibiotic agent'/exp	1,434,770
#24.	#21 OR #22 OR #23	239,553

#23. ('c reactive protein':ab,ti OR 'c-reactive protein':ab,ti OR 'c reactive') AND protein:ab,ti	94,467
#22. 'c reactive protein'/de	157,135
#21. (('point of care' OR 'point-of-care' OR 'near patient' OR poc OR rapid OR bedside) NEAR/5 (test* OR analys* OR immunoassay* OR technique* OR immunofluores* OR 'fluorescent antibody' OR 'florescent antibodies')):ab,ti	75,676
#20. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	1,078,782
#19. (((acute OR exacerbation*) NEAR/3 (copd OR coad OR 'chronic obstructive pulmonary disease' OR 'chronic obstructive airways disease' OR 'chronic obstructive lung disease')):ab,ti) OR aecb:ab,ti	13,444
#18. 'chronic obstructive lung disease'/de	121,154
#17. croup:ab,ti	1,809
#16. 'severe acute respiratory syndrome':ab,ti OR sars:ab,ti	9,812
#15. influenza*:ab,ti OR flu:ab,ti OR ili:ab,ti	2,402
#14. ((acute OR viral OR bacter*) NEAR/2 rhinit*):ab,ti	377
#13. 'common cold':ab,ti OR 'common colds':ab,ti OR coryza:ab,ti	5,346
#12. rhinosinusit*:ab,ti OR nasosinusit*:ab,ti	10,360
#11. nasopharyngit*:ab,ti OR rhinopharyngit*:ab,ti	2,476
#10. 'sore throat'/de	14,688
#9. phary AND ngit*:ab,ti OR laryngit*:ab,ti OR tonsillit*:ab,ti OR 'sore throat':ab,ti OR 'sore throats':ab,ti OR cough	82,500
#8. bronchit*:ab,ti OR bronchiolit*:ab,ti	43,600
#7. 'otitis media':ab,ti OR aom:ab,ti	27,442
#6. 'otitis media'/de OR 'acute otitis media'/exp	27,295
#5. pneumon*:ab,ti OR bronchopneumon*:ab,ti OR pleuropneumon*:ab,ti	250,083
#4. ari:ab,ti OR urti:ab,ti OR lrti:ab,ti	6,744
#3. (respiratory NEAR/2 (infect* OR inflam*)):ab,ti	63,328
#2. 'respiratory tract inflammation'/exp	516,254
#1. 'respiratory tract infection'/exp	430,880

Anexo 9. Aspectos económicos

Evaluación de la calidad de los artículos incluidos

Pregunta	Lubell <i>et al.</i> 2018 ¹⁰⁹	Oppong <i>et al.</i> 2013 ¹⁰⁶	Holmes <i>et al.</i> 2018 ¹⁰⁸	Cals <i>et al.</i> 2011 ¹⁰⁵	Hunter 2015 ¹⁰⁷
1-. ¿Hubo una pregunta bien definida que pudiera responderse?	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
2-. ¿Se aportó una descripción global de las alternativas que competían entre sí (es decir, puede decirme quién hizo qué a quién, dónde y con qué frecuencia)?	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
3-. ¿Se estableció la efectividad de los programas o servicios?	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
4-. ¿Se identificaron todos los costes y consecuencias relevantes de cada alternativa?	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
5-. ¿Se midieron con exactitud los costes y consecuencias en unidades físicas adecuadas (por ejemplo, horas de enfermería, número de visitas médicas, días de trabajo perdidos, o años de vida ganados)?	NO, solo costes	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
6-. ¿Se valoraron de forma creíble los costes y consecuencias?	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
7-. ¿Se ajustaron los costes y consecuencias según la distribución temporal?	NA	NA	NA	NA	SÍ
8-. ¿Se efectuó un análisis incremental de los costes y consecuencias de las alternativas?	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
9-. ¿Se tomó en cuenta la incertidumbre en las estimaciones de costes y consecuencias?	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ
10. ¿Incluyó la presentación y discusión de los resultados del estudio en salud todos los temas de interés para los usuarios?	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
NA: No aplicable por ser trabajos a corto plazo					

