

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Editorial

¿Infección vírica o bacteriana? ¿Estamos cerca de la solución?

Calvo Rey C

Servicio de Pediatría Hospitalaria, Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Hospital Infantil La Paz. Madrid. España.

Correspondencia: : Cristina Calvo Rey, ccalvorey@gmail.com

Fecha de recepción: 14 de diciembre de 2016 • Fecha de aceptación: 16 de diciembre de 2016
Fecha de publicación del artículo: 21 de diciembre de 2016

Evid Pediatr. 2016;12:58.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Calvo Rey C. ¿Infección vírica o bacteriana? ¿Estamos cerca de la solución? Evid Pediatr. 2016;12:58.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en
<http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: [artículo está disponible en: http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2016;12:58](http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2016;12:58).
©2005-16 • ISSN: 1885-7388

¿Infección vírica o bacteriana? ¿Estamos cerca de la solución?

Calvo Rey C

Servicio de Pediatría Hospitalaria, Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Hospital Infantil La Paz. Madrid. España.

Correspondencia: : Cristina Calvo Rey, ccalvorey@gmail.com

Desde hace décadas los pediatras que atienden a un niño con fiebre se han realizado siempre la misma pregunta. ¿Tiene mi paciente una infección viral o una infección bacteriana susceptible de recibir tratamiento antibiótico? La inmensa mayoría de los procesos febriles están causados por infecciones virales leves, pero un pequeño porcentaje se debe a una infección bacteriana potencialmente grave, cuyo pronóstico depende, en parte, de la precocidad y el adecuado tratamiento antibiótico. Este pequeño porcentaje marca, sin embargo, nuestra actuación justificando, sobre todo en los lactantes, la realización de numerosas pruebas diagnósticas, la frecuente hospitalización y el empleo de antibióticos en muchos casos innecesarios, a pesar de que no más de un 5-8% de los lactantes menores de 30 días tienen una infección bacteriana grave^{1,2}. Desgraciadamente, el uso inadecuado de antibióticos tiene un elevado coste en términos de salud global y ha llevado a la existencia cada vez más frecuente, sobre todo en el medio hospitalario, de la aparición de bacterias multirresistentes para las cuales apenas tenemos opciones de tratamiento³.

Por ello, se han realizado innumerables esfuerzos en la búsqueda de marcadores biológicos capaces de identificar de forma fiable y precoz la existencia de una infección bacteriana potencialmente grave. El patrón de referencia para la confirmación de una infección bacteriana es el aislamiento en cultivos del agente causal. Sin embargo, sabemos que la positividad de los hemocultivos⁴ es escasa, sobre todo si se ha realizado un tratamiento antibiótico previo. No superan el 5% de las sospechas de infección bacteriana grave y el 9% de las neumonías graves (4% en las no graves). Además, con frecuencia, los lugares donde asienta la infección son inaccesibles y la infección no es bacteriémica. Dentro de los marcadores biológicos evaluados, ninguno ha sido suficientemente sensible y específico como para identificar inequívocamente la infección bacteriana. Con mayor o menor sensibilidad se han empleado los leucocitos en sangre, el porcentaje de neutrófilos, la proteína C reactiva, o la procalcitonina^{5,6}. Por si fuera poco, la mayoría de estos marcadores no son específicos de infección y se elevan cuando existe inflamación de otra etiología, como puede ser una enfermedad autoinmune o un traumatismo grave. Todo ello ha propiciado que se hayan buscado combinaciones de datos clínicos y marcadores biológicos en escalas que distribuyen a los pacientes en grupos de alto o bajo riesgo de infección bacteriana, intentando dirigir el tratamiento y facilitar la decisión de tratar o no tratar con antibióticos, o de hospitalizar o no al paciente⁷.

Por lo tanto, en el lactante pequeño buscamos una herramienta muy fiable, con alta sensibilidad, que nos permita descartar la infección bacteriana grave. En niños mayores, el problema es menos acuciente, pero la necesidad de descartar una infección bacteriana y evitar el innecesario tratamiento con antibióticos es también un asunto de gran interés y muy importante para evitar la emergencia de resistencias bacterianas⁸, que están apareciendo ya en nuestro medio a los antibióticos de uso habitual y en las patologías cotidianas, como refiere Pumarola⁸. En este colectivo, lo ideal sería disponer de una técnica fiable y rápida que nos permita enviar al paciente a su domicilio sin tratamiento y de forma segura.

Un último problema y no menor es la existencia no infrecuente de infecciones mixtas víricas y bacterianas. Las técnicas de diagnóstico virológico se han desarrollado enormemente y ahora somos capaces de detectar de manera rápida y sencilla, incluso en la cabecera del paciente, o en pocas horas, infecciones por uno o varios virus, sin que esto nos permita a ciencia cierta descartar la presencia de una infección bacteriana, sobre todo, si los marcadores clásicos como proteína C reactiva no se encuentran en el rango de la normalidad.

En los últimos años, las investigaciones se centran en los campos de la genómica y la metabolómica, comenzando a barajarse la aplicación de soluciones basadas en la nanotecnología para detectar la respuesta del huésped a la infección y diferenciar si nos encontramos ante una infección vírica o bacteriana y poder así orientar el tratamiento⁹. Diversas moléculas y citoquinas se encuentran en estudio en estos momentos o incluso la posibilidad de disponer de paneles de marcadores simultáneos. A la par, se están desarrollando nuevas aproximaciones al diagnóstico y al pronóstico de las infecciones basadas en técnicas de transcriptómica, proteómica o perfil metabólico, que, en definitiva, lo que pretenden es evaluar la diferente respuesta del individuo a la infección que está sufriendo. El estudio del perfil de expresión que emplea la tecnología de *microarrays* permite medir simultáneamente el ARN mensajero (ARNm) de miles de transcripciones. Esto proporciona un método rápido de cribado de miles de especies moleculares en un solo ensayo. El objetivo sería identificar la expresión genética de determinadas infecciones y no de otras y diferenciarla de otros procesos inflamatorios de índole no infecciosa.

En este sentido, Herberg *et al.*¹⁰, cuyo trabajo es objeto de una valoración crítica en este número de *Evidencias en Pediatría*¹¹, determinan si la expresión de ARNm medida por *microarrays* puede diferenciar infección vírica o bacteriana en 370 niños en edad preescolar (alrededor de 18 meses de media), de los cuales 86 tienen una infección bacteriana confirmada, 120 una infección viral confirmada, y 175 una infección indeterminada. Un importante porcentaje de los niños requirieron ingreso en Cuidados Intensivos. Los autores realizan además una validación de la utilidad de este transcripto en otro grupo de 24 niños con meningococemia confirmada y 48 con enfermedades inflamatorias (púrpura de Schönlein-Henoch y artritis idiopática juvenil). Son capaces de identificar una expresión de solo dos transcriptos de ARNm que permite clasificar adecuadamente las infecciones bacterianas. La sensibilidad de este transcripto que ellos denominan escala de riesgo de enfermedad (DRS) fue del 86-90% en el grupo de estudio y de un 100% en el grupo de validación, con una especificidad del 96,4%. Es muy llamativo el elevado porcentaje de pacientes del grupo de infecciones indeterminadas que recibieron tratamiento antibiótico (94,9%) a pesar de que el DRS solo clasifica como posiblemente bacterianas un 46,3%. El pequeño tamaño del transcripto que identifican tiene una especial relevancia, porque permitiría que pueda ser empleado en la clínica y no solo en experimentación, de la misma manera que las técnicas de reacción en cadena de polimerasa.

Algunas limitaciones de este estudio son el elevado porcentaje de enfermedades graves que incluyen y el desproporcionado número de infecciones bacterianas en comparación con lo acontecido en la práctica clínica diaria. Además, los casos dudosos no se analizan en el grupo de validación, por lo que este estudio, aunque prometedor, necesita ser validado en grandes series de pacientes no seleccionados¹¹.

Merece la pena comentar también otro estudio reciente, de parecidas características, que emplea la misma tecnología para identificar infecciones bacterianas en lactantes menores de 60 días con fiebre¹². Incluyen una muestra aleatorizada de 279 lactantes, de los cuales 89 presentaron una infección bacteriana, en 190 no se identificaron bacterias y 19 fueron controles sanos. Ellos identifican la expresión de 66 genes capaces de detectar las infecciones bacterianas con una sensibilidad del 87% y una especificidad del 89%. Para el subgrupo de niños con bacteriemia, un transcripto de diez genes presentó una sensibilidad del 94% y una especificidad del 95%, mejorando la rentabilidad de la escala de valoración de Yale Observation Scale (YOS). Este estudio tiene también sus limitaciones, como el estar realizado en una muestra de conveniencia o no tener un diagnóstico virológico adecuadamente sistematizado. En cualquier caso, es otro ejemplo del futuro que se espera de las técnicas de secuenciación masiva. Este mismo grupo demuestra que esta tecnología puede ser empleada con éxito en los Servicios de Urgencias de numerosos hospitales, con una extracción de sangre de solo 1 ml¹³.

Aunque todavía estos nuevos marcadores de infección bacteriana no están disponibles en la práctica clínica, parece que en un futuro no muy lejano podrán responder, o ayudar a responder, la pregunta inicial, cuando nos encontremos con un niño con fiebre en nuestra consulta o en nuestros servicios de urgencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Velasco R, Benito H, Mozún R, Trujillo JE, Merino PA, Mintegi S, *et al.* Febrile young infants with altered urinalysis at low risk for invasive bacterial infection. A Spanish Pediatric Emergency Research Network's Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34:17-21.
2. Martínez E, Mintegi S, Vilar B, Martínez MJ, López A, Catechiano E, *et al.* Prevalence and predictors of bacterial meningitis in young infants with fever without source. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34:494-8.
3. Vanegas JM, Parra OL, Jiménez JN. Molecular epidemiology of carbapenem resistant gram-negative bacilli from infected pediatric population in tertiary - care hospitals in Medellín, Colombia: an increasing problem. *BMC Infect Dis.* 2016;16:463.
4. Iroh Tam PY, Bernstein E, Ma X, Ferrieri P. Blood culture in evaluation of pediatric community acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Hosp Pediatr.* 2015; 5:324-36.
5. Milcent K, Faesch S, Gras-Le Guen C, Dubos F, Poulalhon C, Badier I, *et al.* Use of procalcitonin assays to predict serious bacterial infection in young febrile infants. *JAMA Pediatr.* 2016;170:62-9.
6. Rey Galán C. Biomarkers of severe bacterial infection: do they help in clinical practice? *An Pediatr (Barc).* 2016;84: 247-8.
7. Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC, White KC, Fisher DJ, Dagan R, *et al.* Febrile infants at low risk for serious bacterial infection – an appraisal of the Rochester criteria and implications for management. Febrile Infant Collaborative Study Group. *Pediatrics.* 1994;94:390-6.
8. Pumarola F, Salamanca de la Cueva I, Sistiaga-Hernando A, García-Corbeira P, Moraga-Llop FA, Cardelús S, *et al.* Bacterial etiology of acute otitis media in Spain in the post-pneumococcal conjugate vaccine era. *An Pediatr (Barc).* 2016;85:224-31.
9. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25:609-34.
10. Herberg JA, Kaforou M, Wright VJ, Shailes H, Eleftherohorinou H, Hoggart CJ, *et al.* Diagnostic test accuracy of a 2-transcript host RNA signature for discriminating bacterial vs viral infection in febrile children. *JAMA.* 2016;316: 835-45.
11. Ruiz-Canela Cáceres J, García Vera C. Valor diagnóstico de un biomarcador ARN para discriminar infección vírica o bacteriana en niños con fiebre. *Evid Pediatr.* 2016;12:67.

12. Mahajan P, Kuppermann N, Mejías A, Suárez N, Chaussabel D, Casper TC, et al. Association of RNA biosignatures with bacterial infections in febrile infants aged 60 days or younger. *JAMA*. 2016;316:846-57.
13. Mahajan P, Kuppermann N, Suárez N, Mejías A, Casper C, Dean JM, et al. RNA transcriptional biosignature analysis for identifying febrile infants with serious bacterial infections in the emergency department: a feasibility study. *Pediatr Emerg Care*. 2015;31:1-5.