

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

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

Artículos Valorados Críticamente

Propuesta de escala para estratificar el riesgo de presentar enfermedad invasiva por virus herpes simple en menores de 2 meses

Lemos Bouzas MX¹, Ortega Páez E²

¹Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo. Pontevedra. España.

²UGC Góngora. Distrito Granada-Metropolitano. Granada.

Correspondencia: M.^a Xesús Lemos Bouzas: maria.xesus.lemos.bouzas@sergas.es

Palabras clave en español: convulsiones; diagnóstico; estudios de casos y controles; factores de riesgo; herpes simple; pediatría.

Palabras clave en inglés: seizures; diagnosis; case-control studies; risk factors; herpes simplex; pediatrics.

Fecha de recepción: 23 de enero de 2023 • **Fecha de aceptación:** 7 de febrero de 2023

Fecha de publicación del artículo: 15 de febrero de 2023

Evid Pediatr. 2023;19:6.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Lemos Bouzas MX, Ortega Páez E. Propuesta de escala para estratificar el riesgo de presentar enfermedad invasiva por virus herpes simple en menores de 2 meses. Evid Pediatr. 2023;19:6.

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: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2023;19:6>.

©2005-23 • ISSN: 1885-7388

Propuesta de escala para estratificar el riesgo de presentar enfermedad invasiva por virus herpes simple en menores de 2 meses

Lemos Bouzas MX¹, Ortega Páez E²

¹Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo. Pontevedra. España.

²UGC Góngora. Distrito Granada-Metropolitano. Granada.

Correspondencia: M.^a Xesús Lemos Bouzas: maria.xesus.lemos.bouzas@sergas.es

Artículo original: Cruz AT, Nigrovic LE, Xie J, Mahajan P, Thomson JE, Okada PJ, *et al.* Predictors of invasive herpes simplex virus infection in young infants. *Pediatrics*. 2021;148(3):e2021050052.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: los autores proponen una escala basada en la combinación de ocho factores de riesgo que permite identificar a los niños con bajo riesgo de presentar una infección invasiva por virus herpes simple, y así evitar pruebas invasivas o tratamientos empíricos innecesarios.

Comentario de los revisores: este estudio propone una escala en la que una puntuación inferior a 3 clasifica a los pacientes como de bajo riesgo para presentar enfermedad invasiva por virus herpes simple, evitando exploraciones complementarias y tratamientos empíricos innecesarios. Si bien la propuesta es interesante, necesitaría ser validada de forma externa para implementarla de forma generalizada, así como mejorar su especificidad.

Palabras clave: convulsiones; diagnóstico; estudios de casos y controles; factores de riesgo; herpes simple; pediatría.

Risk score proposal for invasive HSV infection in children under 2 months-old

Authors' conclusions: the authors propose a new score (derived from 8 risk factors) that identifies low risk children for invasive herpes simplex virus infection allowing to avoid routine tests or empirical unnecessary treatment in these cases.

Reviewers' commentary: this study proposes a new score that classifies patients with less than 3 points into a low risk for invasive herpes simplex virus infection group avoiding unnecessary tests and treatments. Although the proposal is interesting, this score should be externally validated, and its specificity should be improved, before it is broadly implemented.

Key words: seizures; diagnosis; case-control studies; risk factors; herpes simplex; pediatrics.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: identificar factores de riesgo independientes para la infección invasiva por virus herpes simple (VHS) en lactantes <60 días de vida y elaborar una escala de riesgo a partir de estos.

Diseño: estudio multicéntrico de casos y controles anidados en una cohorte retrospectiva.

Emplazamiento: servicios de urgencias de 23 centros pertenecientes a 16 estados de Estados Unidos y 2 provincias canadienses.

Población de estudio: la cohorte nativa incluía a todos los niños de 60 días de vida o menos que acudieron al Servicio de Urgencias, de alguno de los centros pertenecientes al estudio, entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2013. Se incluyeron a todos los pacientes de los que se había obtenido una muestra microbiológica positiva para VHS (distinta a la serológica), incluyendo líquido cefalorraquídeo (LCR) y localizaciones diferentes al LCR, y a los pacientes con infección confirmada posteriormente por VHS, a los que no se les realizó punción lumbar en las primeras 24 horas, bien porque estaban inestables o porque no se consideró necesario hacerla inicialmente.

Se seleccionaron 149 casos (se excluyeron 9: cuatro casos duplicados y cinco que no habían ingresado desde el Servicio de Urgencias) en los que se detectó VHS por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o cultivo en muestra de cualquier origen.

Cada caso se emparejó con 9 controles (controles totales 1340) de la misma cohorte nativa, correspondientes a 3 grupos de control. Grupo estacional: 3 pacientes que habían acudido al Servicio de Urgencias justo antes o después del caso. Grupo de edad: 3 pacientes más cercanos a la edad del caso. Grupo aleatorio: 3 pacientes seleccionados aleatoriamente.

Evaluación del factor de riesgo: los factores de riesgo fueron la edad, la prematuridad, la convulsión previa a su asistencia a urgencias, el mal estado general, la temperatura anómala en triaje, el exantema vesicular, la trombocitopenia y la pleocitosis en LCR.

A cada uno de estos factores de riesgo se le asignó una puntuación según el tamaño del efecto estimado en el modelo de regresión. Al combinar la puntuación de estos se obtiene una escala en la que el corte para bajo riesgo se establece en 3 puntos o menos.

Medición del resultado: la variable principal fue la presencia o no de infección invasiva por VHS, entendiendo por infección invasiva la afectación del sistema nervioso central (definida por un test positivo en líquido cefalorraquídeo para VHS) o la enfermedad diseminada (definida como la presencia de daño en otro órgano diana, por ejemplo: hepatitis o neumonitis) frente a la afectación únicamente de ojos, piel y/o boca. El análisis estadístico incluyó la regresión logística condicional ajustada a las covariables antes mencionadas, con estudio de la colinealidad e imputación múltiple de los datos en las variables faltantes con estudio de la sensibilidad.

Resultados principales: la escala propuesta establece el bajo riesgo de infección invasiva por VHS en 3 puntos con una sensibilidad del 95,56% (intervalo de confianza al 95% [IC 95]: 84,9 a 99,5), una especificidad del 40,15% (IC 95: 36,8 a 43,6), un cociente de probabilidad negativa (CPN) de 0,11 (IC 95: 0,028 a 0,43), un cociente de probabilidad positiva (CPP) de 1,60 (IC 95: 1,5 a 1,7) y un área bajo la curva ROC (AVC) = 0,854 (IC 95: 0,799 a 0,909). Los factores de riesgo más asociados a la infección invasiva por VHS fueron: exantema vesicular ([Odds ratio ajustada ORa] 54,8; IC 95: 16,6 a 180,9), edad <14 días (ORa 9,1; IC 95: 1,3 a 24,5) y convulsión previa a su asistencia a urgencias (ORa 6,1; IC 95: 12,3 a 16,4). De los 149 casos de infección por VHS incluidos en el análisis final, 90 presentaban enfermedad invasiva por VHS y 59 presentaban únicamente afectación de piel-ojos-boca. Utilizando una puntuación de 3 como punto de corte para bajo riesgo de enfermedad invasiva por VHS solo 2 pacientes (4,9%) fueron erróneamente clasificados como de bajo riesgo (falso negativo).

Conclusión: los autores proponen una escala basada en la combinación de ocho factores que permite identificar a los niños con bajo riesgo de presentar una infección invasiva por VHS, y así evitar pruebas invasivas o tratamientos empíricos innecesarios.

Conflicto de intereses: uno de los autores es editor de la revista *Pediatrics*, en la que se publicó el artículo original.

Fuente de financiación: los autores recibieron fondos del Alberta Children's Hospital, de la Agency for healthcare research and quality, del National Institutes of Health y del National Institute of child health and human development.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: las infecciones neonatales por virus herpes simple (VHS), aunque infrecuentes, son potencialmente graves^{1,2}. Se calcula una incidencia de entre 1/3000 a 1/20 000 nacimientos y una prevalencia del 0,09%³, por lo que realizar un diagnóstico y tratamiento precoces es clave para optimizar los resultados obtenidos^{4,5}. Identificar factores de riesgo con los que conformar una escala que permita estratificar el riesgo de presentar una infección invasiva por VHS permite individualizar las pruebas a realizar y el tratamiento a instaurar en cada caso, evitando pruebas y tratamientos innecesarios.

Validez o rigor científico: existe una definición clara de la población en estudio (niños de 60 días de vida o menos que acudieron a urgencias) y de los factores de exposición (edad, prematuridad, convulsión previa a su asistencia a urgencias, mal estado general, temperatura anómala en triaje, exantema vesicular, trombocitopenia y pleocitosis en LCR), así como de la evaluación del efecto (presencia o no de infección invasiva por VHS).

Para intentar evitar el sesgo de clasificación, los casos eran clasificados de forma independiente por tres investigadores y los autores seleccionaron más de un control por cada caso, con una razón de 3:1. Esto hace aumentar la potencia del estudio. Existe control de los factores de confusión. Una debilidad del estudio es que para ser considerado caso se necesita una prueba microbiológica positiva a VHS distinta a la serológica; esto puede hacer que los casos leves estén infrarrepresentados, pudiendo sobrestimar la sensibilidad. El estudio estadístico realizado es correcto, ya que une la regresión logística condicional con el control de los posibles factores de confusión.

La imputación múltiple se ha realizado correctamente, pero surgen dudas sobre la distribución aleatoria de los valores perdidos, ya que los autores no detallan el método utilizado.

Importancia clínica: la escala propuesta por los autores con un nivel de corte de 3 puntos discrimina la infección por VHS invasiva como de bajo riesgo con una sensibilidad del

95,56% (IC 95: 84,9 a 99,5) y una especificidad del 40,15% (IC 95: 36,8 a 43,6). Esto supone que con una prevalencia estimada de HSV en el periodo neonatal del 0,09% la probabilidad posterior de HSV invasiva, si la prueba es positiva, es de 0,14% (CPP: 1,6); y de 0,01% si la prueba es negativa (CPN: 0,11). La magnitud del efecto es importante (disminución de ocho veces la prevalencia de HSV invasiva) si la prueba es negativa, descartando prácticamente la enfermedad. Nos parece una prueba de gran utilidad, aunque su especificidad y CPP sea bajo, ya que nuestro objetivo es que no se nos escape ningún caso que requiera tratamiento. En un estudio prospectivo previo, la mayoría de los lactantes con infección VHS presentaron convulsiones, erupción vesicular o enfermedad sistémica grave⁶.

En la aplicación de esta escala el beneficio es claramente superior al coste, ya que la escala propuesta tiene en cuenta datos del paciente, parámetros clínicos y analíticos que ya se consideran habitualmente, por lo que su aplicación no tendría un coste añadido. Así, la aplicación de esta escala permitiría reducir las pruebas complementarias y los tratamientos empíricos en aquellos pacientes clasificados de bajo riesgo. Esto evitaría a los pacientes ingresos prolongados innecesarios y reduciría el coste sanitario y social que estos conllevan.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la evaluación del riesgo de desarrollar enfermedad invasiva es clave para establecer un diagnóstico y un tratamiento precoces. La escala propuesta tiene en cuenta parámetros clínicos y analíticos que se consideran habitualmente en estos pacientes, por lo que sería aplicable a nuestro medio sin coste añadido. De los resultados obtenidos se concluye que esta escala es muy útil para descartar la enfermedad, pero no para diagnosticarla.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de trabajo de infección neonatal por virus herpes simplex de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección neonatal por virus herpes simplex. *An Pediatr*. 2018;89:64.e1-64.e10.
2. Enright Andrea M, Prober, Charles G. Neonatal herpes infection: diagnosis treatment and prevention. *Semin Neonatol*. 2002;7:283-91.
3. Muñoz Hiraldo E, Morillo Gutiérrez B. Grupo de Patología Infecciosa de AEPap. Infecciones por virus Herpes Simple. Noviembre 2017 [en línea] [consultado el 08/02/2023]. Disponible en www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/infecciones_por_virus_herpes_simple_.pdf
4. Flagg EW, Weinstock H. Incidence of neonatal herpes simplex virus infections in the United States, 2006. *Pediatrics*. 2011;127:e1-e8 2.
5. Shah SS, Aronson PL, Mohamad Z, Lorch SA. Delayed acyclovir therapy and death among neonates with herpes simplex virus infection. *Pediatrics*. 2011;128: 1153–1160.
6. Curfman AL, Glissmeyer EW, Ahmad FA, Korgenski EK, Blaschke AJ, Byington CL, Miller AS. Initial Presentation of Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. *J Pediatr*. 2016;172:121-6.