

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

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

Artículos Valorados Críticamente

Una prueba rápida puede reducir la morbimortalidad por sepsis

Perdikidis Olivieri L¹, Carvajal Encina F²

¹EAP Juncal. Torrejón de Ardoz. Madrid (España).

²UCIN Hospital de La Serena y Escuela de Medicina Universidad Católica del Norte. La Serena. Elqui (Chile).

Correspondencia: Leo Perdikidis Olivieri, lperdikidis@gmail.com

Palabras clave en inglés: sepsis; genetic testing; diagnosis; gram-positive bacteria; isolation; DNA.

Palabras clave en español: sepsis; pruebas genéticas; diagnóstico; bacterias grampositivas; aislamiento y purificación; ADN.

Fecha de recepción: 22 de enero de 2014 • **Fecha de aceptación:** 30 de enero de 2014

Fecha de publicación del artículo: 19 de febrero de 2014

Evid Pediatr.2014;10:12.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Perdikidis Olivieri L, Carvajal Encina F. Una prueba rápida puede reducir la morbimortalidad por sepsis. Evid Pediatr. 2014;10:12.

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=2014;10:12>

©2005-14 • ISSN: 1885-7388

Una prueba rápida puede reducir la morbimortalidad por sepsis

Perdikidis Olivieri L¹, Carvajal Encina F²

¹EAP Juncal. Torrejón de Ardoz. Madrid (España).

²UCIN Hospital de La Serena y Escuela de Medicina Universidad Católica del Norte. La Serena. Elqui (Chile).

Correspondencia: Leo Perdikidis Olivieri, lperdikidis@gmail.com

Referencia bibliográfica: Buchan BW, Ginocchio CC, Manii R, Cavagnolo R, Pancholi P, Swyers L, et al. Multiplex identification of gram-positive bacteria and resistance determinants directly from positive blood culture broths: evaluation of an automated microarray-based nucleic acid test. PLoS Med. 2013;10:e1001478.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: el Verigene Gram-Positive Blood Culture Test presenta gran utilidad para el diagnóstico etiológico precoz de la sepsis, con una sensibilidad y especificidad altas.

Comentario de los revisores: las pruebas genéticas son herramientas cada día más sofisticadas y más capaces de aportar utilidad al diagnóstico de enfermedades. Dado que el tratamiento antibiótico precoz y específico reduce la morbimortalidad de la sepsis, esto tiene un impacto sobre el tratamiento y el pronóstico de las mismas. Quedan aspectos por determinar de este estudio cuando se aplique a una población real de pacientes y se evalúen las tasas de complicaciones y mortalidad de la sepsis. Aunque sigue siendo obligatorio realizar el cultivo como prueba diagnóstica definitiva, es muy probable que el coste/beneficio sea favorable, teniendo en cuenta el impacto sobre los costes sanitarios y para el paciente de una enfermedad tan grave como la sepsis.

Palabras clave: sepsis; pruebas genéticas; diagnóstico; bacterias grampositivas; aislamiento y purificación; ADN.

Título inglés

Abstract

Authors' conclusions: the Verigene Gram-Positive Blood Culture Test is useful for the early diagnosis of sepsis, with a high sensitivity and specificity.

Reviewers' conclusions: genetic tests are sophisticated tools that are very useful in the diagnosis of diseases. This has an impact on treatment and prognosis of disease since it is known that early and adequate antibiotic treatment for sepsis reduces morbidity and mortality. Future studies need to determine the real impact of this test when applied to patients and morbimortality is evaluated. Nevertheless, blood culture continues to be mandatory in these cases. It is probable that the cost/benefit analysis proves favourable since reductions in morbimortality in a severe disease as is sepsis can have an important impact on costs for the health care system and for patients on the long run.

Key words: sepsis; genetic testing; diagnosis; gram-positive bacteria; isolation; DNA.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar la capacidad diagnóstica del Verigene Gram-Positive Blood Culture Test (BC-GP) para identificar 12 dianas genéticas procedentes de bacterias Gram positivas (*Staphylococcus spp.*: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. lugdunensis*; *Streptococcus spp.*: *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. anginosus group*, *S. pneumoniae*;

Enterococcus spp.: *E. faecalis*, *E. faecium*; y *Listeria spp.*) y tres determinantes genéticos de resistencia a antibióticos (*mecA*, *vanA*, y *vanB*).

Diseño: test diagnóstico.

Emplazamiento: cinco centros hospitalarios universitarios de EE. UU. entre abril de 2011 y enero de 2012.

Población de estudio: 1659 hemocultivos con desarrollo de bacterias Gram positivas. De ellos, 1252 se obtuvieron en forma prospectiva y 387 cultivos fueron dirigidos específicamente para contener bacterias poco frecuentes en los laboratorios clínicos.

Prueba diagnóstica: se aplicó el test BC-GP, que es una prueba genética basada en la aplicación de nanopartículas con hibridación y segunda hibridación. La técnica se explica con claridad. La detección se hace mediante espectrometría de masas. Los autores llevaron a cabo una comparación independiente, ciega, con un patrón de referencia adecuado (cultivo), que se aplicó a todos los casos.

Medición del resultado: cálculo de la sensibilidad y especificidad de la prueba frente a distintos cultivos bacterianos.

Resultados principales: en 1157 cultivos se aisló un germen único. Los principales fueron *Staphylococcus spp.* (73%) y *Streptococcus spp.* (11,7%). Solo el 7,5% (81/1157) contenía gérmenes no detectados por el examen. La sensibilidad y especificidad para las dianas de las 12 especies identificadas por el test BC-GP presentaban un intervalo del 92,6 al 100% y del 95,4 al 100%, respectivamente. La sensibilidad para la identificación del gen *mecA* (que confiere resistencia antibiótica a la vancomicina) en 599 cultivos que contenían *S. aureus* o *S. epidermidis* fue del 98,6%, y la especificidad, del 94,3%, comparadas con el método de disco con cefoxitina. La identificación del gen *vanA* en 81 cultivos que contenían *E. faecium* o *E. faecalis* presentó una sensibilidad de 100%. De 95 cultivos que contenían organismos múltiples, el test BC-GP era acorde con el resultado del cultivo en un 71,6% (68/95). El análisis de 107 hemocultivos separados demostró que la identificación de los gérmenes y de su sensibilidad antibiótica fue claramente más rápida que los medios habituales ($p < 0,01$). Especialmente importante es el caso de *S. aureus* meticilínresistente y *Enterococcus spp.* resistente a la vancomicina, en que se completó el estudio con un promedio de 41,8 a 42,4 horas antes. El test BC-PG no fue capaz de indicar a qué germen pertenecía el gen *mecA* en los cultivos que contenían más de una cepa de *Staphylococcus*, y no identificó los contaminantes habituales de la sangre como *Micrococcus*, *Corynebacterium* y *Bacillus*.

Conclusión: el test BC-GP es un test múltiple capaz de detectar con precisión, y en un menor tiempo, la mayoría de las principales causas de sepsis por bacterias Gram positivas. Además, puede detectar marcadores genéticos de resistencia a metilina y vancomicina directamente de los hemocultivos positivos.

Conflicto de intereses: este estudio recibió apoyo de Nanosphere Inc. Esta empresa, responsable del

diseño de la prueba diagnóstica, participó en el diseño del estudio, pero no en la recolección de los datos ni el análisis de los mismos. Tampoco en la decisión de publicar el estudio ni en la preparación del manuscrito. Los autores del estudio han recibido honorarios por parte de la misma empresa.

Fuente de financiación: Nanosphere Inc.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la sepsis es una infección grave con una morbimortalidad elevada a pesar de la instauración de un tratamiento adecuado. El tratamiento antibiótico precoz mejora el pronóstico de los pacientes, pero plantea dificultades, dado que el resultado del hemocultivo puede tardar hasta dos o tres días. Por ello, se requiere un diagnóstico etiológico precoz. Las nuevas herramientas que aportan la nanotecnología y la genética son cada vez más precisas y, a medida que los costes se reduzcan, se volverán cada vez más necesarias.

Validez o rigor científico: se llevó a cabo una comparación independiente, ciega, con un patrón de referencia adecuado, en un espectro de bacterias representativo, aunque no en pacientes con sepsis (que sería la prueba ideal).

Importancia clínica: la sensibilidad y especificidad del test BC-GP fue excelente para las dianas de las 12 especies o géneros utilizados (intervalo del 92,6 al 100% y del 95,4 al 100%, respectivamente). Esto se ratifica al calcular un cociente de probabilidad positivo (CPP) $\geq 20,1$ y un cociente de probabilidad negativo (CPN) $\leq 0,08$. La sensibilidad para la identificación del gen *mecA* en 599 cultivos que contenían *S. aureus* o *S. epidermidis* fue del 98,6%, y la especificidad, del 94,3%, comparadas con el método de disco con cefoxitina (CPP $\geq 17,29$ y CPN $\leq 0,014$). El rendimiento de la prueba no fue bueno en los casos de cultivos polimicrobianos. La espectrometría tipo MALDI-TOF MS resulta eficaz en la identificación de gérmenes en hemocultivos monobacterianos pero no en polimicrobianos ni en *S. viridans*^{1,2}.

Pese a estos excelentes resultados, debe recordarse que se está aplicando sobre hemocultivos positivos y, por lo tanto, se hace necesario evaluar en hemocultivos tomados en un contexto clínico real.

Aplicabilidad en la práctica clínica: hay estudios que demuestran que el tratamiento antibiótico eficaz en las primeras horas del inicio de la sepsis es crítico y se asocia con un aumento de supervivencia en adultos con choque séptico³. Además, el tratamiento antibiótico inadecuado de los pacientes con sepsis se aso-

cia con mayor mortalidad hospitalaria⁴. Sería interesante ver la aplicación del test en situaciones reales con casos de pacientes concretos y valorar la repercusión clínica que tiene en cuanto a morbilidad. Hay estudios que muestran un ahorro significativo mediante el uso de pruebas similares en pacientes con infecciones por *S. aureus*⁵. Descartando los costes, que aunque se indican en el estudio (75 \$ por prueba) requerirían estudios posteriores en pacientes, es posible que en entornos especializados su aplicabilidad sea adecuada.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1589-96.
2. La Scola B, Raoult D. Direct identification of bacteria in positive blood culture bottles by matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry. *PLoS One.* 2009;4:e8041.
3. Buchan BW, Ginocchio CC, Manii R, Cavagnolo R, Pancholi P, Swyers L, et al. Multiplex identification of gram-positive bacteria and resistance determinants directly from positive blood culture broths: evaluation of an automated microarray-based nucleic acid test. *PLoS Med.* 2013;10:e1001478.
4. Sullivan KV, Turner NN, Roundtree SS, Young S, Brock-Haag CA, Lacey D, et al. Rapid detection of Gram-positive organisms using the verigene Gram-positive blood culture nucleic acid test and the BacT/ALERT pediatric FAN system in a multi-centered pediatric evaluation. *J Clin Microbiol.* 2013;21:3579-84.
5. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest.* 2000;118:146-55.
6. Bauer KA, West JE, Balada-Llasat JM, Pancholi P, Stevenson KB, Goff DA. An antimicrobial stewardship program's impact with rapid polymerase chain reaction methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*/S. aureus blood culture test in patients with S. aureus bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2010;51:1074-80.