

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos Valorados Críticamente

### Valor diagnóstico de un biomarcador de ARN para discriminar infección vírica o bacteriana en niños con fiebre

Ruiz-Canela Cáceres J<sup>1</sup>, García Vera C<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CS Virgen de África. Sevilla. España.

<sup>2</sup>CS José Ramón Muñoz Fernández. Zaragoza. España.

Correspondencia: Juan Ruiz-Canela Cáceres, [jruizcanela@gmail.com](mailto:jruizcanela@gmail.com)

**Palabras clave en inglés:** bacterial infections; diagnosis, differential; gene expression profiling; genetic markers; virus diseases.

**Palabras clave en español:** diagnóstico diferencial; enfermedades víricas; infecciones bacterianas; marcadores genéticos; perfil de expresión genética.

**Fecha de recepción:** 13 de diciembre de 2016 • **Fecha de aceptación:** 15 de diciembre de 2016

**Fecha de publicación del artículo:** 21 de diciembre de 2016

Evid Pediatr. 2016;12:67.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ruiz-Canela Cáceres J, García Vera C. Valor diagnóstico de un biomarcador de ARN para discriminar infección vírica o bacteriana en niños con fiebre. Evid Pediatr. 2016;12:67.

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;12:67](http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2016;12:67)

©2005-16 • ISSN: 1885-7388

# Valor diagnóstico de un biomarcador de ARN para discriminar infección vírica o bacteriana en niños con fiebre

Ruiz-Canela Cáceres J<sup>1</sup>, García Vera C<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CS Virgen de África. Sevilla. España.

<sup>2</sup>CS José Ramón Muñoz Fernández. Zaragoza. España.

Correspondencia: Juan Ruiz-Canela Cáceres, jruizcanela@gmail.com

**Artículo original:** Herberg JA, Kaforou M, Wright VJ, Shalles 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.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** aunque se precisan nuevos estudios en diferentes pacientes y en distintos niveles asistenciales, parece que esta prueba basada en la huella genética de dos copias de RNA de dos genes concretos serviría en la distinción de infección vírica o bacteriana en niños con síndrome febril.

**Comentario de los revisores:** este estudio ofrece datos preliminares sobre la validez de un biomarcador de ARN. Aunque parece diferenciar entre infecciones bacterianas y víricas, la información disponible no permite evaluar su utilidad clínica. Se precisa demostrar su utilidad en diversos escenarios y poder valorar su contribución en la disminución del uso de antibióticos con un diagnóstico más preciso de la infección bacteriana.

**Palabras clave:** diagnóstico diferencial; enfermedades víricas; infecciones bacterianas; marcadores genéticos; perfil de expresión genética.

## Diagnostic test accuracy of a RNA biomarker for discriminating bacterial versus viral infection in febrile children

### Abstract

**Authors' conclusions:** the results of the study provide preliminary data on the diagnostic accuracy of the test described for the distinction between bacterial and viral infection in children with fever.

**Reviewers' commentary:** this study offers preliminary data on a test using a RNA biomarker. Although it seems to differentiate between bacterial and viral infections, the available information does not allow to evaluate its clinical utility. It is necessary to demonstrate its usefulness in different scenarios, such as emergency services or primary care, and to assess its contribution in reducing the use of antibiotics with a more accurate diagnosis of bacterial infection.

**Key words:** bacterial infections; diagnosis, differential; gene expression profiling; genetic markers; virus diseases.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** investigar si la infección bacteriana puede ser distinguida de otras causas de fiebre en niños mediante la detección de genes activados o suprimidos en la sangre del huésped, e identificar qué subgrupo de estos genes podrían ser la base de un test de detección.

**Diseño:** estudio de pruebas diagnósticas, con una comparación entre niños sanos y febriles, pero también con comparaciones con un grupo de validación y con una base de datos de expresiones funcionales genéticas.

**Emplazamiento:** pacientes reclutados en tres hospitales de Reino Unido, y uno de España, Holanda y EE. UU.

**Población de estudio:** en el grupo de investigación, de 507 pacientes inicialmente reclutados, finalmente 249 conforman el grupo de investigación (GI) y 52 son niños sanos del grupo control (GC). El grupo de validación está constituido por 258 pacientes (165 proceden del estudio Immunopathology of Respiratory, Inflammatory and Infectious Disease Study [IRIS], 24 son pacientes conocidos con infección meningocócica y 48 con enfermedad inflamatoria). En el GI se incluyeron pacientes menores de 17 años con temperatura axilar > 38 °C e impresión de enfermedad grave. Se excluyeron pacientes con

comorbilidades que supuestamente pudieran afectar a la expresión genética (inmunodeficientes, trasplantados de médula o con tratamiento inmunosupresor). En el GI hubo seis pérdidas por insuficiente cantidad en la muestra para el análisis, y tres más por fallo en el control de calidad en la determinación.

**Prueba diagnóstica:** a partir de una muestra de sangre completa se analizó la expresión funcional genética mediante la plataforma Illumina Microarrays. Fueron identificados 285 transcriptomas como posibles biomarcadores de infección. Finalmente se identificaron 38, de los que dos se consideraron capaces de discriminar: el *interferon-induced protein 44-like* (IFI44L), y el *family with sequence similarity 89 member A* (FAM89A). Para la catalogación como infección vírica o bacteriana se recogieron los datos clínicos, y se valoraron el número total y porcentajes de leucocitos, el nivel de proteína C reactiva, y se realizaron cultivos de sangre, orina y de líquido cefalorraquídeo cuando se requirió. Se practicó diagnóstico vírico a partir de la determinación mediante técnicas múltiples de reacción en cadena de la polimerasa sobre muestras de aspirado nasofaríngeo. El patrón oro para definir la infección bacteriana fue la obtención de un cultivo positivo.

**Medición del resultado:** el estudio molecular se aplicó a los pacientes una vez clasificados por los otros criterios clínicos y analíticos en pacientes con infección bacteriana definitiva, infección bacteriana probable, infección de origen desconocido, infección vírica probable o infección vírica definitiva, así como a los niños sanos del grupo control. Se aplicó un análisis de regresión logística de selección variable para detectar las diferencias significativas en la expresión de las copias (logaritmo absoluto en base dos en doble transformación  $> 1$ , bilateral,  $p < 0,05$ ) usando un algoritmo de selección de variables. Se aplicó el método de escala de riesgo de enfermedad para trasladar el resultado del estudio de los múltiples transcriptomas a un único valor para cada individuo. De la comparación con los estándares de referencia se obtuvieron sensibilidad, especificidad y curvas ROC.

**Resultados principales:** cuando se combinó la detección de la huella de la copia de ambos genes (IFI44L y FAM89A) con la escala de riesgo de enfermedad, la sensibilidad en el GI fue del 86% (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 74 a 95) mientras que en el grupo de validación la sensibilidad para detectar infección bacteriana fue del 100% (IC 95: 100 a 100) con una especificidad en este último del 96,4% (IC 95: 89,3 a 100). El cociente de probabilidad positivo (CP+) fue de 27,7 en el grupo de validación.

**Conclusión:** los resultados del estudio aportan datos preliminares sobre la precisión diagnóstica del test descrito para la distinción entre infección bacteriana y vírica en niños con fiebre.

**Conflicto de intereses:** queda detallado. Los potencialmente influyentes son el de un autor en relación a la patente de la escala de riesgo de la enfermedad y el de otro en rela-

ción a la patente de la prueba para detectar los dos transcriptomas.

**Fuente de financiación:** múltiples aportaciones de entidades públicas y de alguna fundación. Se detalla que los patrocinadores no intervinieron en ningún momento del diseño, elaboración o publicación del artículo.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** la mayor parte de los médicos que tratan a niños febriles se han realizado siempre las mismas preguntas: ¿tiene este niño una infección bacteriana grave que precisa de la administración de antibióticos? Aunque las vacunas bacterianas han disminuido la prevalencia de infección bacteriana grave (IBG), sigue siendo necesario diferenciar a través de biomarcadores (procalcitonina, proporción de cayados sobre el total neutrófilos, etc.) a niños con alto o bajo riesgo de IBG<sup>1,2</sup>. Este estudio que analizamos intenta determinar la utilidad de dos biomarcadores de ARN en la distinción de una infección bacteriana frente a una vírica.

**Validez o rigor científico:** es un estudio transversal analizado como de casos y controles, porque excluyen para el análisis de validez a los casos dudosos, dejando solo los que tienen infección bacteriana o vírica definitiva. Además, el espectro de pacientes es poco representativo, ya que selecciona enfermos graves del entorno hospitalario. De igual manera, el grupo de validación es una muestra muy seleccionada de casos y controles. Por ello, las estimaciones realizadas no pueden ser utilizadas para estimar probabilidades posprueba. El test utilizado está bien descrito, se compara con el patrón de referencia de forma independiente, y no está condicionado por el resultado de la prueba. No se menciona si existe enmascaramiento en la valoración.

**Importancia clínica:** el biomarcador ARN ha mostrado en el grupo de validación una sensibilidad para infección bacteriana del 100% y una especificidad para infección vírica del 96%. Sin embargo, resulta arriesgado interpretar estas estimaciones, ya que los casos clasificados definitivamente como bacterianos o víricos solo constituyen el 58% de la muestra inicial, el resto no fueron incluidos en el análisis, lo que implica una importante sobreestimación de la validez. En este estudio el 46% de los casos (63 de 136) fueron clasificados como infección bacteriana; sin embargo, el 94,9% (129 de 136) recibieron tratamiento antibiótico. Un estudio en nuestro país<sup>3</sup> estima que la prevalencia de infección bacteriana en pacientes pediátricos con síndrome febril sin foco está en torno al 20%. Existe evidencia de que un diagnóstico precoz y la administración de antibioterapia disminuyen drásticamente la morbimortalidad de este grupo de pacientes. Baucher<sup>1</sup> comenta que estas técnicas de secuencia de ARN se encuentran en un estadio incipiente para el desarrollo de su aplicación clínica. El potente desarrollo de otros biomarcadores (proteína C reactiva, procalcitonina, etc.), además de la sustancial reducción de bacteriemia, hacen que estos avances

tengan más difícil la posibilidad de demostrar que reducen la morbilidad, mortalidad y costes.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** este estudio ofrece datos preliminares sobre un test que utiliza un biomarcador ARN. Aunque parece diferenciar entre infecciones bacterianas y víricas, la información disponible no permite evaluar su utilidad clínica. Se precisa demostrar su utilidad en diversos escenarios, como los Servicios de Urgencias o Atención Primaria, y poder valorar su contribución en la disminución del uso de antibióticos con un diagnóstico más preciso de la infección bacteriana.

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

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Bauchner H. Genetics and the evaluation of the febrile child. *JAMA*. 2016;316:824-5.
2. Nijman RG, Vergouwe Y, Thompson M, van Veen M, van Meurs AH, van der Lei J, *et al.* Clinical prediction model to aid emergency doctors managing febrile children at risk of serious bacterial infections: diagnostic study. *BMJ*. 2013;346:f1706.
3. Marín Reina P, Ruiz Alcántara I, Vidal Micó S, López-Prats Lucea JL, Modesto I Alapont V. Exactitud del test de procalcitonina en el diagnóstico de bacteriemia oculta en pediatría: revisión sistemática y metanálisis. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:403-12.