

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

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

## Artículos Valorados Críticamente

### PCR a enterovirus en la fiebre sin foco. Pensad en mí

Flores Villar S<sup>1</sup>, Pérez-Moneo Agapito B<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Área de Hospitalización Pediátrica. Hospital Universitario Fundación MutuaTerrassa. Barcelona. España.

<sup>2</sup>Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. España.

Correspondencia: Sergio Flores Villar, [sflores@mutuaterrassa.es](mailto:sflores@mutuaterrassa.es)

**Palabras clave en español:** PCR enterovirus en sangre; PCR enterovirus en LCR; fiebre sin foco en Pediatría; infecciones por enterovirus; fiebre; sepsis; recién nacido; lactante; meningitis; niño.

**Palabras clave en inglés:** enteroviruses PCR testing; enterovirus in CSF; enterovirus blood; fever without source; enterovirus infections; fever; sepsis; newborn; infant; meningitis; child.

Fecha de recepción: 19 de marzo de 2019 • Fecha de aceptación: 22 de marzo de 2019

Fecha de publicación del artículo: 27 de marzo de 2019

Evid Pediatr. 2019;15:11.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Flores Villar S, Pérez-Moneo Agapito B. PCR a enterovirus en la fiebre sin foco. Pensad en mí. Evid Pediatr. 2019;15:11.

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=2019;15:11>.

©2005-19 • ISSN: 1885-7388

# PCR a enterovirus en la fiebre sin foco. Pensad en mí

Flores Villar S<sup>1</sup>, Pérez-Moneo Agapito B<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Área de Hospitalización Pediátrica. Hospital Universitario Fundación MutuaTerrassa. Barcelona. España.

<sup>2</sup>Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. España.

Correspondencia: Sergio Flores Villar, sflores@mutuaterrassa.es

**Artículo original:** Lafolie J, Labbé A, L'Honneur AL, Madhi F, Pereira B, Decobert M, et al. Assessment of blood enterovirus PCR testing in paediatric populations with fever without source, sepsis-like disease, or suspected meningitis: a prospective, multicentre, observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:1385-96.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** la detección de enterovirus debería formar parte de las guías de práctica clínica sobre la fiebre sin foco en niños de 2 años o menos. Esta prueba podría disminuir la duración de la estancia hospitalaria y reducir la exposición a antibióticos para pacientes de bajo riesgo ingresados desde el Servicio de Urgencias con enfermedad febril.

**Comentario de los revisores:** la detección de enterovirus en sangre puede suponer la reducción de ingresos y terapia anti-biótica en los recién nacidos y lactantes que acuden a urgencias por fiebre sin foco o clínica de sepsis, en periodos de alta prevalencia del virus. Puede existir un beneficio marginal en niños con clínica de meningitis.

**Palabras clave:** PCR enterovirus en sangre; PCR enterovirus en LCR; fiebre sin foco en Pediatría; infecciones por enterovirus; fiebre; sepsis; recién nacido; lactante; meningitis; niño.

## PCR to Enterovirus in fever without source in children under 2 years. Keep me in mind!

### Abstract

**Conclusions of the authors of the study:** enterovirus PCR should be part of the clinical practice guidelines for children 2 years old and younger. This test could reduce the length of hospital stay and reduce exposure to antibiotics for low-risk patients admitted from the emergency room with febrile illness.

**Reviewers' commentary:** detection of enteroviruses in blood can lead to reduced admissions and to a reduction in the use of antibiotic therapy in newborns and infants who come to the emergency room with fever without source and / or with sepsis-like disease, during the seasonal periods of high prevalence of the virus. There may be a marginal benefit in children with meningitis symptoms.

**Key words:** enteroviruses PCR testing; enterovirus in CSF; enterovirus blood; fever without source; enterovirus infections; fever; sepsis; newborn; infant; meningitis; child.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** evaluar la validez de la detección de enterovirus en muestras de sangre por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en recién nacidos, lactantes y niños con síndrome febril sin foco, sepsis y meningitis.

**Diseño:** estudio prospectivo, multicéntrico y observacional.

**Emplazamiento:** 35 servicios de urgencias y Pediatría de 16 hospitales franceses.

**Población de estudio:** 822 recién nacidos (RN) y lactantes de hasta 2 años con fiebre sin foco, clínica de sepsis o sospecha de meningitis, y niños entre 2 y 16 años con sospecha de meningitis, que fueron ingresados en cualquiera de los hospitales participantes en dos periodos epidemiológicos de enterovirus (junio a octubre de 2015 y 2016). Se excluyeron los pacientes en los que se detectó otra infección vírica o bacteriana, los que no prestaron su consentimiento o en los que no hubo sangre suficiente para la realización de la técnica.

Se obtuvo muestra de sangre de todos los participantes para la detección de enterovirus mediante PCR, que se realizó en

cinco laboratorios hospitalarios diferentes, con técnicas comerciales o propias. Se realizó punción lumbar cuando estuvo clínicamente indicado, simultáneamente a la extracción de sangre en 672. Se obtuvieron datos demográficos, datos clínicos y de laboratorio. Se utilizó como patrón de oro la detección de enterovirus en líquido cefalorraquídeo (LCR) por PCR.

**Resultados principales:** se detectaron enterovirus en 360 (44%) pacientes en sangre, LCR o ambos (71 RN, 116 lactantes y 163 niños). La detección de enterovirus fue más frecuente en muestras de sangre que de LCR en RN (99% frente a 87%,  $p = 0,011$ ), lactantes (92% frente a 75%,  $p = 0,008$ ), y fue menos frecuente en muestras de sangre que en LCR de niños (55% frente a 91%,  $p < 0,0001$ ). La detección de enterovirus fue más frecuente en sangre que en LCR en menores de 2 años con fiebre sin foco (55 [100%] de 55 frente a 41 [75%] de 55;  $p = 0,0002$ ) o con clínica de sepsis (16 [100%] de 16 frente a 9 [56%] de 16;  $p = 0,008$ ). La detección de enterovirus fue menos frecuente en sangre que en el LCR de pacientes con sospecha de meningitis (165 [67%] de 246 frente a 222 [90%] de 246; con  $p < 0,0001$ ). Se calcula la sensibilidad, especificidad y coeficiente *kappa* para la PCR en sangre con respecto a la prueba en LCR (para fiebre sin foco  $\kappa = 0,83$ , intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 0,74 a 0,93, valor predictivo positivo de 78%, IC 95: 65 a 89, y valor predictivo negativo de 100%, IC 95: 97 a 100). Se realiza un modelo de regresión para detección de las variables clínicas asociadas a viremia por enterovirus, y un análisis multivariante que asocia la menor edad del paciente, la taquicardia y la exposición a un contacto enfermo con la mayor frecuencia de viremia.

**Conclusión:** la PCR a enterovirus en sangre debe ser parte integral de las guías de práctica clínica del manejo de los niños menores de 2 años con síndrome febril sin foco. Esta prueba puede disminuir la duración de la estancia hospitalaria y reducir la exposición a antibióticos.

**Conflicto de intereses:** no existen.

**Fuente de financiación:** beca del Hospital Universitario de Clermont-Ferrand 2015.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** los enterovirus pueden producir enfermedades respiratorias y neurológicas graves, además de fiebre sin foco e infecciones con clínica de sepsis. Cada vez resulta más relevante determinar su presencia, así como la identificación de subgrupos para conocer su epidemiología<sup>1</sup>. Su detección permitiría, a su vez, diagnosticar correctamente infecciones víricas que generan ingresos y estancias hospitalarias evitables, especialmente interesante es el diagnóstico diferencial con la infección bacteriana grave en el lactante pequeño. En estos casos puede ser una herramienta de utilidad incluir rutinariamente la detección de enterovirus en sangre en algunos grupos de edad.

**Validez:** la población de estudio está claramente definida, se obtienen datos de hospitales de distinto tamaño y localización geográfica. Se definen adecuadamente los casos de enfermedad y se realiza la prueba objeto de estudio en todos ellos. El patrón oro con que se compara, siendo una prueba sobre líquido cefalorraquídeo, solo se obtiene en los casos clínicamente indicados. No se considera patrón adecuado en el grupo de lactantes con fiebre sin foco y sepsis. Este grupo se excluye posteriormente del análisis a pesar de su inclusión inicial, lo que restaría validez externa al estudio. Se excluyen pacientes en los que se ha detectado otra infección en el momento inicial del estudio o posteriormente, lo que impide detectar coinfecciones.

La comparación de los resultados se realiza de forma independiente, sin que existan sesgos de incorporación. El análisis de los resultados de la prueba diagnóstica se realiza comparando con el patrón oro y cuando no se ha podido obtener la prueba de referencia se presenta el dato crudo.

**Importancia clínica:** se detecta enterovirus en sangre en el 74% de los pacientes infectados de forma global. Esto supone un cociente de probabilidad positivo (CPP) de 6,24 (IC 95: 4,69 a 8,31) y uno negativo (CPN) de 0,34 (IC 95: 0,28 a 0,40), que indican poca potencia de la prueba en sangre. Pero los resultados difieren de forma significativa dependiendo de la edad y forma de presentación de la enfermedad. En RN, el CPP sería de 19,46 (IC 95: 10,29 a 36,81) y el CPN de 0,02 (IC 95: 0,0 a 0,12); para lactantes los valores serían de 16,56 (IC 95: 10,82 a 25,34) y 0,12 (IC 95: 0,06 a 0,24) respectivamente, lo que supone una prueba que apoya fuertemente el diagnóstico\*. Así mismo, el coeficiente *kappa* resulta excelente en lactantes y RN con fiebre sin foco, mientras que resulta pobre en el grupo de niños con meningitis.

El periodo de estudio comprende los meses de mayor incidencia de infección por enterovirus, hecho que se debe tener en cuenta para analizar resultados fuera de este periodo estacional.

RN y lactantes se verían beneficiados claramente por la incorporación de esta herramienta diagnóstica, ya que ahorraría tratamientos antibióticos y estancias hospitalarias. Todos los niños mayores de 2 años fueron estudiados por sospecha de meningitis, por lo que no se puede obviar la extracción de líquido cefalorraquídeo. Complementar con la realización de enterovirus en sangre permitiría detectar casos con enterovirus negativo en LCR (9%), lo que podría resultar de utilidad en pacientes en los que no se pueda realizar la punción lumbar.

Estudios realizados recientemente ya apuntan en esta dirección<sup>2-5</sup>. Las guías clínicas actuales del estudio de la fiebre sin foco y sepsis en recién nacidos y lactantes incluyen analítica sanguínea, añadir la extracción de sangre para PCR de enterovirus no supone un riesgo ni molestia adicional a los pacientes y supone un valor añadido cuando la determinación en LCR esté contraindicada.

\* Datos calculados por los revisores.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** la detección por PCR de enterovirus en sangre puede suponer la reducción de ingresos y terapia antibiótica en los recién nacidos y lactantes que acuden a Urgencias por fiebre sin foco o clínica de sepsis, en periodos de alta prevalencia del virus. Puede existir un beneficio marginal en niños con clínica de meningitis.

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Harvalaa H, Broberg E, Benschop K, Bergin N, Ladhani S, Susif P, et al. Recommendations for enterovirus diagnostics and characterisation within and beyond Europe. *J Clin Virol*. 2018;101:11-7.
2. Wallace SS, López MA, Caviness AC. Impact of enterovirus testing on resource use in febrile young infants: a systematic review. *Hosp Pediatr*. 2017;7:96-102.
3. King RL, Lorch SA, Cohen DM, Hodinka RL, Cohn KA, Shah SS. Routine cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction testing reduces hospitalization and antibiotic use for infants 90 days of age or younger. *Pediatrics*. 2007;120:489-96.
4. Ahmad S, Dalwai A, Al-Nakib W. Frequency of enterovirus detection in blood samples of neonates admitted to hospital with sepsis-like illness in Kuwait. *J Med Virol*. 2013;85:1280-5.
5. Smitherman HF, Macias CG. Febrile infant (younger than 90 days of age): outpatient evaluation. En: UpToDate [en línea] [consultado el 22/03/2019]. Disponible en: [www.uptodate.com/contents/febrile-infant-younger-than-90-days-of-age-outpatient-evaluation](http://www.uptodate.com/contents/febrile-infant-younger-than-90-days-of-age-outpatient-evaluation)