

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

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

Artículos Valorados Críticamente

Una prueba rápida de detección genética múltiple en meningoencefalitis reduce la duración del tratamiento antiviral, pero no la estancia hospitalaria

Flores Villar S¹, Ochoa Sangrador C²

¹Pediatra. Área de Hospitalización Pediátrica. Hospital Universitario Mútua Terrassa. Barcelona. España.

²Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora. España.

Correspondencia: Sergio Flores Villar: sflores@mutuaterrassa.es

Palabras clave en español: agentes antibacterianos; agentes antivirales; encefalitis; líquido cefalorraquídeo; meningitis; reacción en cadena de la polimerasa múltiple.

Palabras clave en inglés: anti-bacterial agents; antiviral agents; encephalitis; cerebrospinal fluid; meningitis; multiplex polymerase chain reaction.

Fecha de recepción: 4 de octubre de 2023 • **Fecha de aceptación:** 11 de octubre de 2023
Fecha de publicación del artículo: 8 de noviembre de 2023

Evid Pediatr. 2023;19:42.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Flores Villar S, Ochoa Sangrador C. Una prueba rápida de detección genética múltiple en meningoencefalitis reduce la duración del tratamiento antiviral, pero no la estancia hospitalaria. Evid Pediatr. 2023;19:42.

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;19:42>.

©2005-23 • ISSN: 1885-7388

Una prueba rápida de detección genética múltiple en meningoencefalitis reduce la duración del tratamiento antiviral, pero no la estancia hospitalaria

Flores Villar S¹, Ochoa Sangrador C²

¹Pediatra. Área de Hospitalización Pediátrica. Hospital Universitario Mútua Terrassa. Barcelona. España.

²Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora. España.

Correspondencia: Sergio Flores Villar: sflores@mutuaterrassa.es

Artículo original: Berkhout A, Cheng DR, McNab S, Lee I, Daley AJ, Clifford V. Clinical and Health System Impact of Biofire Filmarray Meningitis/Encephalitis Routine Testing of CSF in a Pediatric Hospital. *Pediatr Infect Dis J.* 2023;42:281-5.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la introducción de un test de diagnóstico rápido (Biofire FilmArray® Meningitis/Encephalitis) de muestras de líquido cefalorraquídeo en encefalitis y meningitis en lactantes de menos de tres meses puede reducir la duración del tratamiento antiviral, pero no la de antibióticos, ni los días de hospitalización. Dicha prueba de laboratorio debería ser respaldada por protocolos discutidos y consensuados por las distintas sociedades médicas implicadas para optimizar su uso.

Comentario de los revisores: la evidencia sobre el impacto clínico del uso de pruebas de detección genética múltiple en meningoencefalitis pediátricas es de escasa calidad, por imprecisión y limitaciones metodológicas. Antes de asumir su uso sistemático debemos evaluar su rendimiento clínico, idealmente con protocolos que dirijan la toma de decisiones en función de los resultados positivos o negativos de cada componente del panel diagnóstico.

Palabras clave: agentes antibacterianos; agentes antivirales; encefalitis; líquido cefalorraquídeo; meningitis; reacción en cadena de la polimerasa múltiple.

A rapid multiplex genetic detection test in meningoencephalitis reduces the duration of antiviral treatment, but not the hospital stay

Authors' conclusions: the introduction of the rapid diagnostic test (Biofire FilmArray® Meningitis/Encephalitis) of cerebrospinal fluid samples in encephalitis and meningitis in infants under three months can reduce the duration of the prescription of antivirals, but not the total time of antibiotic use, nor the days of hospitalization. This laboratory test should be supported by protocols discussed and agreed upon by the different medical societies involved to optimize their use.

Reviewers' commentary: the evidence on the clinical impact of the use of multiple genetic detection tests in pediatric meningoencephalitis is of low quality, due to imprecision and methodological limitations. Before assuming their systematic use, we must evaluate their clinical performance, ideally with protocols that direct decision-making based on the positive or negative results of each component of the diagnostic panel.

Key words: anti-bacterial agents; antiviral agents; encephalitis; cerebrospinal fluid; meningitis; multiplex polymerase chain reaction.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: estimar si existen diferencias en cuanto a prescripción de antimicrobianos y estancia hospitalaria con el uso del test rápido de detección genética múltiple para el diagnóstico de meningoencefalitis.

Diseño: estudio de cohortes antes y después del uso de una prueba diagnóstica.

Emplazamiento: departamentos de urgencias y hospitalización pediátricas del Royal Children's Hospital de Parkville, Victoria, Australia.

Muestra de estudio: de 139 muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) recogidas de marzo a agosto de 2019, se escogieron 113 de lactantes de menos de 3 meses de edad para formar el grupo preimplementación del test de diagnóstico rápido de meningoencefalitis (Gpre) y de las 100 de LCR recogidas de marzo a agosto de 2021, se escogieron 94 de lactantes de menos de 3 meses siendo el grupo posimplementación (Gpos).

Evaluación del factor pronóstico: uso o no de una prueba rápida basada en la reacción en cadena de la polimerasa múltiple (Biofire FilmArray® Meningitis/Encephalitis).

Medición del resultado: la medida de efecto principal fue la estancia hospitalaria (reducción esperada de al menos 24 horas). Otras variables fueron: tiempo hasta resultado positivo de la prueba, días de tratamiento antibiótico o antiviral, necesidad de acceso venoso central, resultados de otras pruebas bioquímicas y microbiológicas del LCR, tratamiento antimicrobiano, modo de administración, duración del tratamiento y proporción de reingresos 28 días después del alta.

Resultados principales: no hubo diferencias basales entre grupos, excepto mayor edad y mayor proporción de infecciones por parechovirus y enterovirus en Gpre. El panel Biofire FilmArray® detectó un patógeno en 10/100 (tasa de positividad del 10%), de los cuales tres eran bacterianos (1 *Escherichia coli*, 2 estreptococos del grupo B), que se aislaron en hemocultivos, pero no en cultivo de LCR. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre Gpre y Gpos en cuanto a: la mediana de días de estancia hospitalaria (2,94 vs. 3,47 días; $p = 0,41$), duración en días del tratamiento antibiótico (2,0 vs. 2,3 días; $p = 0,25$), en la necesidad de acceso venoso central (12,9% vs. 17%; $p = 0,38$) o ingresos en los remitidos a hospitalización domiciliaria (9,4% vs. 9%; $p = 0,92$).

En el Gpos 11 lactantes recibieron más de 7 días antibiótico endovenoso, de los cuales 3 tenían alta sospecha clínica de sepsis/meningitis con pleocitosis en LCR sin microorganismo detectado y en los 8 restantes se detectó infección sanguínea o meningitis (diagnosticadas mediante Biofire FilmArray®

o cultivos). Una proporción similar de lactantes de ambos grupos iniciaron tratamiento antiviral con aciclovir (33% vs. 31%), aunque la duración fue menor en el Gpos (mediana 1,36 vs. 0,90 días; $p = 0,03$).

Conclusión: no se observó una reducción en los días de estancia hospitalaria ni de los días de tratamiento antibiótico endovenoso, ni en otras variables estudiadas entre las cohortes con y sin uso del panel. La única diferencia estadísticamente significativa fue en los días de tratamiento antiviral a favor del grupo en el que se usó el panel.

Potenciales conflictos de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Fuente de financiación: no consta.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la mayor disponibilidad de técnicas de biología molecular de baja complejidad, automatizadas y rápidas, que detectan simultáneamente paneles de virus y bacterias implicados en meningoencefalitis, está llevando a su uso generalizado. Son técnicas válidas, aunque más caras que otras pruebas dirigidas a microorganismos específicos; su uso podría influir en el manejo clínico de los pacientes, permitiendo reducir otros costes^{1,2}. Por ello, necesitamos más información sobre su impacto en variables como el uso y la duración de tratamientos antimicrobianos, la estancia hospitalaria o la reducción de complicaciones.

Validez o rigor científico: es un estudio de cohortes con control histórico, lo que impide controlar el efecto de cambios epidemiológicos y en el manejo clínico de los pacientes, no relacionados con la disponibilidad del panel de detección genética múltiple evaluado. En este sentido, deberían haber dispuesto de un protocolo preestablecido de manejo de estos pacientes en función de la disponibilidad y el tipo de resultado de cada componente de la prueba. Se han definido correctamente la población, la exposición y las medidas de efecto evaluadas, el seguimiento es alto y las medidas de efecto son suficientemente objetivas, por lo que la ausencia de enmascaramiento no debería influir en su recogida, aunque sí en la toma de decisiones previa. Se echa en falta la utilización de técnicas de ajuste multivariable, que permitieran controlar diferencias, significativas o no, entre grupos.

Importancia clínica: el uso de Biofire FilmArray® no se asocia a una reducción de la estancia hospitalaria ni de la duración del tratamiento antibiótico. Aunque se ha observado una reducción estadísticamente significativa en la duración del tratamiento antiviral, su magnitud es pequeña (0,46 días), menos de la mitad de la diferencia proyectada para la estancia hospitalaria (un día), usada en la estimación del tamaño muestral; habría

que considerar si reduce gastos equivalentes al sobrecoste de la prueba. En LCR con patrón de infección vírica, existiría la alternativa de condicionar su uso al resultado de una prueba previa específica, por ejemplo, frente a enterovirus, el microorganismo más frecuentemente detectado. Otros estudios han mostrado reducción del tiempo de hospitalización y tratamiento, uno de ellos aleatorizado y otro de cohortes con control histórico^{3,4}, aunque son trabajos de muy pequeño tamaño muestral.

Aplicabilidad en la práctica clínica: los resultados de este estudio son aplicables a nuestro medio, aunque habría que conocer si nuestros protocolos de manejo de las meningoencefalitis son similares a los usados en este estudio. Asistimos a un momento de uso creciente de técnicas de diagnóstico rápido, muchas de ellas basadas en biología molecular. Antes de asumir su uso sistemático debemos evaluar el rendimiento clínico de las mismas, idealmente con protocolos que dirijan la toma de decisiones en función de los resultados positivos o negativos de cada componente del panel diagnóstico. Son necesarios más estudios que permitan comprobar, idealmente en nuestro medio, su impacto clínico y su coste-efectividad.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Evans M, Merkel KG, Harder J. Impact of the implementation of a rapid meningitis/encephalitis multiplex polymerase chain reaction panel on IV acyclovir duration: multicenter, retrospective cohort of adult and pediatric patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020;96:114935.
2. Eichinger A, Hagen A, Meyer-Bühn M, Huebner J. Clinical benefits of introducing real-time multiplex PCR for cerebrospinal fluid as routine diagnostic at a tertiary care pediatric center. *Infection.* 2019;47:51-8.
3. Posnakoglou I, Siahnidou T, Syriopoulou V, Michos A. Impact of cerebrospinal fluid syndromic testing in the management of children with suspected central nervous system infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39:2379-86.
4. O'Brien MP, Francis JR, Marr IM, Baird RW. Impact of Cerebrospinal Fluid Multiplex Assay on Diagnosis and Outcomes of Central Nervous System Infections in Children: A Before and After Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37:868-71.