

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

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

Artículos Valorados Críticamente

Una prueba diagnóstica, que integra niveles circulantes de tres proteínas de respuesta inmune, puede ser útil para diferenciar entre infección vírica y bacteriana en niños con fiebre

Perdikidis Olivieri L¹, Martín Masot R²

¹Pediatra. CS Juncal. Torrejón de Ardoz. Madrid. España.

²Servicio de Pediatría. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga. España.

Correspondencia: Rafael Martín Masot: rafammgr@gmail.com

Palabras clave en español: diagnóstico; fiebre; infección bacteriana; niños; proteína C reactiva.

Palabras clave en inglés: diagnosis; fever; bacterial infections; child; C-reactive protein.

Fecha de recepción: 6 de junio de 2024 • **Fecha de aceptación:** 12 de junio de 2024

Fecha de publicación del artículo: 25 de septiembre de 2024

Evid Pediatr. 2024;20:36.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Perdikidis Olivieri L, Martín Masot R. Una prueba diagnóstica, que integra niveles circulantes de tres proteínas de respuesta inmune, puede ser útil para diferenciar entre infección vírica y bacteriana en niños con fiebre. Evid Pediatr. 2024;20:36.

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=2024;20:36>.

©2005-24 • ISSN: 1885-7388

Una prueba diagnóstica, que integra niveles circulantes de tres proteínas de respuesta inmune, puede ser útil para diferenciar entre infección vírica y bacteriana en niños con fiebre

Perdikidis Olivieri L¹, Martín Masot R²

¹Pediatra. CS Juncal. Torrejón de Ardoz. Madrid. España.

²Servicio de Pediatría. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga. España.

Correspondencia: Rafael Martín Masot: rafammgr@gmail.com

Artículo original: Klein A, Shapira M, Lipman-Arens S, Bamberger E, Srugo I, Chistyakov I, et al. Diagnostic Accuracy of a Real-Time Host-Protein Test for Infection. *Pediatrics*. 2023;152(6):e2022060441.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la prueba MMBV (una prueba combinada de citoquinas proinflamatorias y reactantes de fase aguda) fue más precisa que la evaluación médica en determinar la etiología de la infección, presentando además una alta sensibilidad y especificidad.

Comentario de los revisores: la prueba diagnóstica MMBV para discriminar las infecciones bacterianas de las víricas en la infancia, puede ser una herramienta útil en las urgencias pediátricas y discrimina, en cuanto a sensibilidad y especificidad, bastante más que la valoración clínica y de laboratorio estándar, pero son necesarios más estudios.

Palabras clave: diagnóstico; fiebre; infección bacteriana; niños; proteína C reactiva.

A diagnostic test, which integrates levels of three host immune proteins, can be useful to discriminate bacterial from viral infections in pediatric emergency wards

Authors' conclusions: the MMBV test was more accurate than the medical assessment in determining the etiology of the infection, also demonstrating high sensitivity and specificity.

Reviewers' commentary: the MMBV test can be useful to discriminate bacterial from viral infections in pediatric emergency wards but needs further evaluation if decisions to use it.

Key words: diagnosis; fever; bacterial infections; child; C-reactive protein.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar la precisión diagnóstica en la evaluación de niños con cuadro febril agudo de una prueba (MMBV, acrónimo de MeMed BV) que integra niveles circulantes de distintas citocinas proinflamatorias y reactantes de fase aguda para discernir entre infección de etiología bacteriana o vírica.

Diseño: estudio de evaluación de pruebas diagnósticas con diseño retrospectivo.

Emplazamiento: dos centros médicos de segundo nivel en Israel.

Población de estudio: se incluyeron pacientes de 3 meses a 18 años que fueron atendidos en urgencias o en consulta de Pediatría entre octubre de 2014 y octubre de 2017, y que presentarían clínica compatible con infección aguda, con fiebre de menos de una semana de evolución. Se excluyeron pacientes con sospecha de infección gastrointestinal, inmunodeficiencia congénita o adquirida, infección confirmada o

sospechada de hepatitis B o C, otra enfermedad febril en las tres semanas anteriores a la toma de muestras, alteraciones hematológicas conocidas, trauma o quemaduras significativas en los siete días previos.

Prueba diagnóstica: los pediatras que atendieron a los pacientes usaron la prueba MMBV a su criterio, cumplimentando posteriormente un cuestionario en el que indicaban el diagnóstico de sospecha. La prueba MMBV incluye la determinación de proteína C reactiva, ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral alfa y proteína inducida por interferón gamma 10. El resultado se demoraba, no estando habitualmente disponible antes de la decisión de prescribir antibiótico. Se usó como estándar de referencia la evaluación de 3 pediatras expertos de modo independiente de las historias clínicas registradas de los pacientes. Tras la evaluación de la historia clínica (incluyendo pruebas complementarias, salvo procalcitonina que no estaba implementada en los centros médicos) categorizaron a los pacientes como: infección bacteriana, viral o indeterminada. Se requería unanimidad para la categorización de infección vírica o bacteriana. La prueba MMBV, en base al uso de algoritmos previamente validados y tras la interpretación de los análisis efectuados, categorizó a los pacientes en infección bacteriana (>65 puntos), vírica (<35) o indeterminada (35-65). Los pediatras expertos fueron parcialmente ciegos a los resultados de MMBV, pues conocían los valores de la proteína C reactiva.

Medición del resultado: la variable principal fue la exactitud diagnóstica de MMBV para categorizar correctamente a los pacientes en comparación con el panel de expertos que revisaron la historia clínica y las pruebas complementarias. Se usaron para el análisis de resultados la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95). Se excluyeron del análisis de resultados y de la evaluación de la precisión diagnóstica a los pacientes que habían mostrado resultados indeterminados.

Resultados principales: se incluyeron 2155 pacientes (mediana de edad: 1,8 años), presentando 594 pacientes resultado indeterminado según el estándar de referencia. MMBV clasificó correctamente 1059 infecciones víricas y 203 infecciones bacterianas, presentando una S del 84,9% (IC 95: 79,8 a 89,0), una E del 93,1% (IC 95: 91,5 a 94,5), un VPP del 72,2% (IC 95: 66,7 a 77,2) y un VPN del 96,7% (IC 95: 95,5 a 97,6). El porcentaje de resultados indeterminados fue del 11,9% (185 de 1561).

Conclusión: la prueba MMBV presentaba mayor validez que la evaluación médica en determinar la etiología de la infección, presentando además una alta sensibilidad y especificidad.

Conflicto de intereses: uno de los autores es empleado de MeMed, empresa vendedora de la prueba utilizada y del

diseño mediante herramientas tecnológicas de otros instrumentos médicos para la ayuda de toma de decisiones, así como de su explotación posterior.

Fuente de financiación: los autores refieren que no existe financiación externa, aunque el hecho de que miembros de MeMed formen parte de los integrantes del proyecto hace suponer que sí que hubo inversión y fondos derivados para este estudio por parte de la propia industria.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: muchos de los pacientes acuden a las urgencias pediátricas por procesos febriles debidos a enfermedades infecciosas. La incertidumbre diagnóstica es inherente a la profesión médica, y además la mayor parte de las infecciones (con frecuencia infecciones respiratorias) pueden ser difíciles de diagnosticar debido a que no hay criterios clínicos y de laboratorio diagnósticos muy sensibles y específicos. Aunque también se utilizan pruebas de detección genética, estas no son capaces de distinguir entre el agente colonizador y el causal, y otras, como las pruebas de imagen, también presentan dificultades de interpretación.

Validez o rigor científico: es un estudio retrospectivo con una definición clara del escenario clínico. Los criterios de inclusión y exclusión están definidos explícitamente y parecen adecuados. La población de estudio está bien definida, aunque en la selección la proporción de excluidos es elevada. La muestra era representativa y se dividía en tres grupos de certidumbre diagnóstica (víricas o bacterianas), con diagnósticos clínicos específicos (por ej.: infección de vías respiratorias bajas [IRVB]). La intervención y los resultados están expuestos con claridad. La prueba diagnóstica se realizó de forma independiente al patrón de referencia. La prueba de referencia se basó en el criterio de tres médicos expertos por consenso, lo cual podría producir sesgos en cuanto al diagnóstico definitivo. Se excluyó el grupo de indeterminados clínicamente de la prueba MMBV debido a lo cual la utilidad de los resultados puede ser más limitada.

Importancia clínica: el número necesario a diagnosticar (NND) ha sido 1,28 (IC 95: 1,18 a 1,38), y el número necesario para maldiagnosticar (NNMD): 14,57 (IC 95: 12 a 18,55). Con estos datos: por cada 12 exploraciones, 10 diagnosticarían correctamente al paciente (NND = 12) y por cada 14, una lo haría incorrectamente (NNMD = 14). En el suplemento adjunto al artículo se muestran los distintos cálculos por edades y aunque la S es menor en los grupos de edad menor, la E y los VPN son buenos. El intervalo en el que la prueba es indeterminada (35-65) es muy amplio. Se sabe que la clínica y las pruebas de laboratorio son malos predictores de infección bacteriana. El cociente de probabilidad positivo (CPP) para la cohorte de etiología incierta era de 12,1 (IC 95: 8,9 a 16,4),

y el cociente de probabilidad negativo (CPN), de 0,11 (IC 95: 0,06 a 0,2). Para la cohorte de análisis el CPP era de 12,4 (IC 95: 9,9 a 15,439) y el CPN era de 0,16 (IC 95: 0,12 a 0,22)*. Dados los VPN y CPN, la prueba MMBV sería una buena herramienta de cribado. En un estudio reciente analizaron 600 proteínas candidatas procedentes de 1002 pacientes para encontrar las que tuvieran mayor poder discriminante (el ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor TNF, la proteína I0 inducida por interferón gamma y la proteína C reactiva) que mostraban un área bajo la curva de 0,94 en conjunto (IC 95: 0,92 a 0,96) y otro estudio multicéntrico encontró una S para discriminar infección bacteriana de vírica de 93,8% (IC 95: 87,8 a 99,8) y una E de 85,6 (IC 95: 85,6 a 94,9)^{2,3}. La tasa de hospitalización fue aproximadamente de 50% (habitualmente es de 25% en la visita de urgencia pediátrica). Es posible que, por tanto, aumente el número de ingresos, tal y como ocurrió en este estudio, y depende de los centros evaluar la relación coste beneficio.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la prueba MMBV puede ser útil en las urgencias pediátricas para evaluar y valorar a los niños con procesos febriles, aunque sería importante tener información sobre la gravedad de los procesos ingresados y su impacto sobre la morbimortalidad compensa ese incremento. Hay que considerar el tipo de patología a

la que se aplicó la prueba (la mayoría de los casos en los que se solicitó la prueba eran infecciones respiratorias de vías bajas y fiebre sin foco en invierno, e infecciones del tracto urinario todo el año).

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Calcapedev. Herramienta de cálculo epidemiológico en pediatría. E. Ortega Páez. Comité de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP. 2019 [en línea] [consultado el 20/09/2024]. Disponible en www.aepap.org/calculadora-estudios-pbe/##
2. Oved K, Cohen A, Boico O, Navon R, Friedman T, Etshtein I, et al. A Novel Host-Proteome Signature for Distinguishing between Acute Bacterial and Viral Infections. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120012.
3. Klein A, Shapira M, Lipman-Arens S, Bamberger E, Srugo I, Chistyakov I, et al. Diagnostic Accuracy of a Real-Time Host-Protein Test for Infection. *Pediatrics*. 2023;1;152(6):e2022060441.

* Datos calculados a partir de los datos del estudio mediante Calcapedev¹.