

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

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

Editorial

Distinción entre infección vírica o bacteriana en la urgencia de Pediatría: un paso adelante en un dilema que continúa no resuelto

Ramos Amador JT¹, Ramos Cela M²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

²Servicio de Pediatría. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander. Cantabria. España.

Correspondencia: José Tomás Ramos: josetora@ucm.es

Fecha de recepción: 12 de junio de 2024 • Fecha de aceptación: 20 de junio de 2024

Fecha de publicación del artículo: 25 de septiembre de 2024

Evid Pediatr. 2024;20:28.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ramos Amador JT, Ramos Cela M. Distinción entre infección vírica o bacteriana en la urgencia de Pediatría: un paso adelante en un dilema que continúa no resuelto. Evid Pediatr. 2024;20:28.

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;20:28>.

©2005-24 • ISSN: 1885-7388

Distinción entre infección vírica o bacteriana en la urgencia de Pediatría: un paso adelante en un dilema que continúa no resuelto

Ramos Amador JT¹, Ramos Cela M²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

²Servicio de Pediatría. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander. Cantabria. España.

Correspondencia: José Tomás Ramos: josetora@ucm.es

La gran mayoría de consultas pediátricas en urgencias o atención primaria (AP) son debidas a infecciones respiratorias y síndromes febriles sin foco. Aunque suelen ser infecciones víricas banales, tanto las infecciones respiratorias descendentes pueden corresponder a neumonías bacterianas, como los síndromes febriles pueden ser reflejo de una infección bacteriana grave (IBG) subyacente. La distinción entre infección vírica o bacteriana en la urgencia es de gran trascendencia, tanto por el riesgo de omitir una IBG con sus complicaciones, como por el uso inapropiado de antibióticos por sus consecuencias individuales y para la comunidad. El *gold standard* de confirmación de infección bacteriana se considera el cultivo de un sitio estéril, lo que plantea dificultades, pues su resultado puede tardar varios días y con frecuencia es negativo cuando el foco se encuentra en un sitio inaccesible, como es el pulmón. Debido a que solo una minoría de los niños febriles tendrá confirmación de IBG, el proceso para descartarlo genera ansiedad, mal uso de antibióticos y consume gran cantidad de recursos¹.

Poder diferenciar precozmente entre infección vírica o bacteriana es un reto no resuelto en Pediatría. Desde la década de los 80 este dilema continúa, se mantiene el esfuerzo para intentar identificar y estratificar a los niños de riesgo cuando consultan con una clínica compatible. La capacidad discriminadora de las escalas clínicas, de los reactantes de fase aguda y biomarcadores habitualmente utilizados sigue siendo subóptima, si bien cada día existe mayor evidencia para seleccionar al niño de riesgo y para predecir con mayor certeza la ausencia de una IBG. El estudio de biomarcadores es un campo dinámico en el que se está avanzando considerablemente. Un aspecto clave en la práctica clínica es definir el umbral que se utiliza para la identificación de una IBG. En general, un umbral bajo será muy sensible pero poco específico, mientras que un umbral alto, será poco sensible pero muy específico. En esta interpretación de la rentabilidad diagnóstica es fundamental conocer la probabilidad pretest (prevalencia de la enfermedad), porque es determinante en la toma de decisiones². En general, las escalas clínicas tienen poca sensibilidad para la detección precoz, mientras que los biomarcadores habituales carecen de especificidad. Además, la mayoría de los modelos

predictivos clínicos no han sido validados o tienen gran número de variables, lo que limita su utilidad clínica. La rentabilidad de los biomarcadores para predecir una IBG es variable según el contexto clínico, el tipo de patología infecciosa, el tiempo de evolución de la enfermedad y el ámbito, siendo fundamental en la toma de decisiones en niños el estado vacunal².

La mayoría de los lactantes mayores de 3 meses con fiebre tendrán una enfermedad vírica autolimitada. Aunque a esta edad la historia clínica y una exploración física son más fiables para la detección de una IBG, esta puede no ser aparente hasta en el 20% de los casos, siendo fundamentalmente infecciones de orina (ITU), neumonías ocultas o bacteriemias; de ahí la necesidad de considerar pruebas complementarias en un grupo seleccionado de niños de riesgo. La gran mayoría de los lactantes en este grupo de edad con una ITU que se presentan con fiebre sin foco (FSF) tendrán un sedimento urinario alterado, por lo que pueden ser identificados. Asimismo, la mayoría de los niños con neumonía tiene signos o síntomas respiratorios en la presentación, permitiendo la identificación mediante pruebas de imagen¹. Sin embargo, los niños con bacteriemia oculta tienen una apariencia normal en la exploración y no son identificados. La etiología más frecuente de bacteriemia oculta continúa siendo *S. Pneumoniae*. No obstante, la introducción de vacunas antineumocócicas conjugadas se asocia a una reducción drástica en el riesgo de bacteriemia oculta, tanto por la protección directa como por el efecto rebaño. Se estima que la prevalencia actual de bacteriemia oculta en el niño con FSF correctamente vacunado de 3 a 36 meses oscila entre 0,25-1%³. Además, es la bacteria causal con mayor resolución espontánea, superior al 80% sin empleo de antibióticos. Por tanto, el riesgo de IBG es tan bajo que múltiples recomendaciones actuales de FSF en niños en este grupo de edad, en la era posvacunación antineumocócica, ya no contemplan realizar una analítica sanguínea para identificar a los lactantes con mayor riesgo de IBG⁴. Sin embargo, hay un subgrupo de niños para quienes esta recomendación no es aplicable, como son los niños no vacunados o parcialmente vacunados, la creciente población migrante de la que se desconoce el estado de vacunación, los niños con enfermedades

predisponentes y los menores de 3 meses^{1,4}. Por ello, tanto en el lactante con FSF, como en aquel con fiebre y clínica asociada, es necesario continuar estratificando por riesgo de IBG, y el empleo de biomarcadores es una gran ayuda en la selección de pacientes.

Aunque en el lactante con fiebre correctamente vacunado, el análisis de orina es la única prueba complementaria requerida habitualmente, cuando se considera un niño de riesgo de IBG, se debe valorar añadir otras pruebas complementarias que suelen incluir hemograma y algún biomarcador. La controversia del uso de biomarcadores estriba en que, aún con buena sensibilidad, adolecen en general de poca especificidad, lo que dificulta la estratificación por riesgo². Las pruebas rápidas o de biología molecular para el diagnóstico de infecciones respiratorias en urgencias han creado grandes expectativas para reducir el uso de antibióticos, como avala algún estudio español en niños con neumonía⁵. No obstante, estas pruebas con frecuencia no están disponibles en urgencias, hay limitaciones para su uso, son costosas y los resultados no son inmediatos. Además, estas pruebas rápidas con frecuencia no permiten diferenciar la colonización de la enfermedad. Por otro lado, existe evidencia creciente del papel que juegan las infecciones víricas en el desarrollo de enfermedad bacteriana⁶. Por ello, persiste el riesgo de no diagnosticar a tiempo una IBG, incluso cuando el resultado es positivo para uno o más virus; de ahí la necesidad de realizar otras pruebas discriminatorias, como algunos biomarcadores en uso o en investigación.

Los más estudiados y utilizados son el recuento de leucocitos, el recuento de neutrófilos, la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT). Todos tienen sus limitaciones y mejoran su rentabilidad cuando se usan en combinación⁷. La PCR es algo más específica que el recuento de leucocitos, pero presenta el inconveniente de su menor sensibilidad en las 12 primeras horas de una infección bacteriana, pues tarda en elevarse; y tiene baja especificidad, pues con frecuencia está elevada en las infecciones víricas y en diversos procesos inflamatorios. En algunas infecciones víricas, como adenovirus, suele haber gran elevación de leucocitos y PCR. La PCT tiene un aumento más rápido en infecciones bacterianas comparada con la PCR, y es más específica para IBG. Sin embargo, no es precisa en las primeras horas de la fiebre y también puede aumentar en algunas infecciones víricas. Su mayor limitación para estratificar a los niños de riesgo es la falta de punto de corte óptimo. El más aceptado es de 0,5 ng/ml. En un metanálisis reciente, la sensibilidad y especificidad con este punto de corte para bacteriemia o meningitis en lactantes con FSF fueron 82 y 86%, respectivamente⁸.

Otros biomarcadores proinflamatorios de infección en investigación en niños incluyen interleukina (IL)-6, IL-10, IL-27, proadrenomedulina, presepsina, lipocalina-2, syndecan-4 neutrofílica, que adolecen también de falta de especificidad,

ausencia de puntos de corte establecidos en diferentes edades y escasez de datos en pediatría⁷. Más esperanzador e innovador resulta el estudio de marcadores asociados a la respuesta inmune innata y adaptativa, medidos por la expresión de proteínas (proteómica) o de transcritos de ARN desencadenados por la expresión genética (transcriptómica) tras la infección. Se están desarrollando paneles bioinformáticos en el campo de la proteómica que permitan identificar proteínas inducidas por la respuesta inmune del hospedador a determinadas infecciones selectivas, tanto víricas como bacterianas, y así poder seleccionar aquellas con mayor capacidad discriminatoria⁹. Asimismo, en el campo de la transcriptómica, estas herramientas están investigando los transcritos de ARN (microarrays, *next-generation sequencing*, microRNA), que se asocian a respuestas específicas a determinadas infecciones víricas, bacterianas, producidas por otros patógenos o procesos inflamatorios¹⁰. Incluso tras la identificación de las proteínas y transcritos producidos por el paciente tras una infección determinada, su cuantificación, rápida realización e información precoz para el clínico, además de su precio, continúan constituyendo grandes barreras para su aplicación en la práctica clínica, si bien la investigación en este campo abre todo un abanico de posibilidades hacia una medicina personalizada que integre información inmediata tanto de la propia infección como de la respuesta del individuo a la misma.

En este sentido, se ha publicado recientemente en *Pediatrics*¹¹ un estudio de Klein *et al.*, de gran relevancia, realizado por un grupo israelí que lleva trabajando varios años en validar y aportar evidencias sobre la utilidad de una prueba sanguínea de 3 biomarcadores combinados de proteínas solubles del hospedador inducidas por la infección (prueba MMBV), que integra la respuesta inmune inducida tanto por la infección vírica como bacteriana. Es un estudio amplio con más de 1500 niños evaluados entre 3 meses y 18 años (mediana 18 meses) con diagnóstico clasificado como vírico o bacteriano al alta. Los resultados principales muestran una excelente rentabilidad diagnóstica de la prueba MMBV, que supera de forma significativa la impresión clínica al ingreso, incluso disponiendo de pruebas complementarias habituales. La sensibilidad mostrada en el estudio fue del 85% con una especificidad del 94% y un valor predictivo negativo del 97%. En los niños con diagnóstico al alta de infección respiratoria descendente, la rentabilidad fue aún mayor, con una sensibilidad superior al 90%. Mediante una fórmula de regresión logística computarizada, esta prueba estima la probabilidad de infección bacteriana o vírica, por la combinación de los valores cuantitativos de la clásica PCR, con una citoquina llamada "ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral alfa" (TRAIL), y una proteína inducida por interferón gamma-10 (IP-10). TRAIL es una proteína perteneciente a la superfamilia de TNF involucrada en la regulación de la respuesta inmune innata y adaptativa tras infecciones a través de apoptosis, cuya expresión se induce en leucocitos tras infecciones víricas,

estando reducida en infecciones bacterianas⁷. IP-10 también es inducida en mayor grado en infecciones víricas y algo menos en bacterianas, de manera opuesta a la PCR. La combinación integrada de las 3 proteínas tiene un alto rendimiento diagnóstico y ha sido validada en estudios doble-ciego previos en niños entre 3 meses y 18 años en diferentes ámbitos^{12,13}, con una sensibilidad cercana al 90% y una especificidad por encima del 90%, ofreciendo una precisión diagnóstica en torno al 90%. Este estudio de Klein et al. aporta evidencia de la mayor rentabilidad diagnóstica de la prueba MMBV respecto a la impresión clínica en la evaluación inicial de niños en urgencias con diferentes procesos infecciosos para discriminar entre IBG y vírica, con potencial impacto en la toma de decisiones respecto a la necesidad de pruebas complementarias adicionales o el empleo de antibióticos.

En este número de *Evidencias en Pediatría*, Perdikidis et al.¹⁴ hacen un análisis crítico del estudio antes citado. Aun estando correctamente planteado y llevado a cabo, se reconocen algunas limitaciones, como la naturaleza retrospectiva del mismo y la falta de criterios predefinidos para realizar la prueba de estudio, que fue solicitada a criterio del clínico que atendió al paciente, por lo cual se desconoce el número y las características de la población atendida en las que no se determinó, con el consiguiente sesgo de selección. Otra de las limitaciones es el gran rango de diagnósticos al ingreso, lo que hace más difícil estimar la rentabilidad diagnóstica para cuadros específicos. Aunque una gran proporción de los diagnósticos fueron infecciones respiratorias descendentes y FSF, el número relativamente bajo en cada uno de los síndromes clínicos de presentación dificulta la interpretación y su validez, pues algunos subgrupos de diagnósticos podrían estar infraestimados para alcanzar potencia estadística. Además, parece que la población del estudio tenía frecuentemente criterios de gravedad, porque la tasa de hospitalización fue cercana al 50%, lo que limita su validez externa y su aplicación en nuestro medio, donde la proporción de ingresos es menor. La administración de antibióticos previos no fue criterio de exclusión, y tampoco queda recogido el intervalo de tiempo desde el inicio de la sintomatología hasta su presentación en urgencias. El estudio no analiza en detalle la edad de los pacientes, lo que impide conocer la validez de la prueba en la FSF en los menores de 3 años, subgrupo de mayor riesgo de IBG. Otra limitación, inherente a este tipo de estudios, es la falta de un *gold standard* de infección vírica o bacteriana, si bien los autores eligen un criterio que asegura la calidad de sus resultados¹⁵. La clasificación en vírica o bacteriana es realizada *a posteriori*, por un panel de tres clínicos expertos independientes, quienes emitieron su juicio tras revisar la clínica hasta el alta, las pruebas de laboratorio, radiológicas y microbiológicas, incluyendo PCR múltiples de posibles patógenos respiratorios del aspirado nasofaríngeo. Con este criterio de clasificación, hasta un 27% de los niños se encuadran en un grupo indeterminado, en el cual los expertos no pueden definir si se trata de

infección vírica o bacteriana, lo que es otra limitación importante. Otra posible debilidad adicional deriva del hecho de que la prueba de estudio (MMBV) incorpora la PCR entre los 3 biomarcadores a evaluar, y teniendo en cuenta que la PCR se determinó en urgencias como rutina asistencial y era conocida para el grupo de expertos al alta, podría haber influido en el diagnóstico final, introduciendo un posible sesgo de incorporación.

Gran parte de las limitaciones del presente estudio, reconocidas en el artículo, han sido planteadas en estudios previos del mismo grupo, en los que se ha evaluado la prueba en diferentes ámbitos, incluyendo población pediátrica en áreas comunitarias en Suiza y en Holanda, lo que aumenta la validez externa de sus resultados^{12,13}. Aún con estas limitaciones, el estudio arroja luz sobre nuevos biomarcadores identificados en el campo de la proteómica que, asociados a un biomarcador clásico como la PCR, aumentan considerablemente la rentabilidad diagnóstica y la capacidad predictiva de IBG del niño que acude a urgencias con fiebre, tanto con síntomas respiratorios, como con FSF. En un subestudio anterior, analizan específicamente la validez en infecciones respiratorias y en FSF, encontrando una rentabilidad diagnóstica global similar, superior al 90%. Además, comparan la validez de este marcador combinado (MMBV) con otros reactantes y biomarcadores clásicos, como el recuento de leucocitos, neutrófilos, PCR, PCT e IL-6 solas o combinadas y en todas las comparaciones la rentabilidad de la prueba MMBV es superior a los marcadores clásicos, con buena sensibilidad y especificidad (>93%) y alto valor predictivo negativo (95%)¹⁶. También mejora el rendimiento diagnóstico en comparación con scores de predicción clínica, como el Lab-3, que incorpora PCR, PCT y urianálisis, además de evaluación clínica en lactantes con FSF¹⁷.

El conjunto de resultados de los diferentes estudios confirma la superioridad en cuanto a precisión diagnóstica respecto a los biomarcadores o escalas clínicas utilizadas en niños con fiebre mayores de 3 meses. Es posible que esta mayor rentabilidad diagnóstica guarde relación con la incorporación, además de la PCR, de biomarcadores que se inducen mayoritariamente con infecciones víricas como TRAIL y, en menor medida, IP-10, a diferencia de los marcadores proinflamatorios clásicos que son inducidos mayoritariamente por infecciones bacterianas. En uno de los estudios de validación se comprobó que la prueba MMBV mejora el rendimiento diagnóstico sobre la PCR sola, a expensas fundamentalmente de aumentar hasta un 8,6% la clasificación como infección vírica¹². Si esta prueba estuviera disponible con resultados a la cabecera del niño enfermo en la evaluación inicial de urgencias o AP supondría un avance importante en la discriminación etiológica, en la decisión de pruebas complementarias adicionales, impactando sobre la decisión de ingreso y empleo de antibioterapia. En la actualidad, esta prueba puede estar disponible mediante una nueva plataforma con resultados en

un tiempo breve. Son necesarios estudios que evalúen el impacto en la toma de decisiones en urgencias o en AP, su influencia en la indicación o ahorro de antibióticos, así como de coste-efectividad en la práctica clínica en los diferentes cuadros clínicos y ámbitos con lo que nos enfrentamos en niños.

Por tanto, los nuevos abordajes en el desarrollo de recientes biomarcadores suponen un gran progreso para resolver el dilema de infección bacteriana o vírica, evitando el riesgo del uso inapropiado de antibióticos y los daños asociados. Aunque hay grandes interrogantes en cuanto a la factibilidad de su implementación, se expanden las áreas de investigación futura, incluyendo a poblaciones más vulnerables, como son los menores de 3 meses y los niños inmunodeprimidos. Estos grandes logros, unidos a la inteligencia artificial, nos permitirán seguir avanzando, aunque nunca sustituirán el buen juicio clínico y la experiencia, imprescindibles para interpretar y aplicar las herramientas que nos proporciona la medicina moderna personalizada.

BIBLIOGRAFÍA

- Rose E. Pediatric Fever. *Emerg Med Clin N Am*. 2021;39:627-39.
- Stol K, Nijman RD, Van Herk W, Van Rossum AM. Biomarkers for infection in children: current clinical practice and future perspectives. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38:S7-S13.
- Hernández Bou S, Trenchs V, Batlle A, Gene A, Luaces C. Occult bacteraemia is uncommon in febrile infants who appear well, and close clinical follow-up is more appropriate than blood tests. *Acta Pediatr*. 2015;104:e76-e81.
- Finkel I, Ospina Jiménez C, Byers M, Eilbert W. Fever Without Source in Unvaccinated Children Aged 3 to 24 Months What Workup Is Recommended? *Pediatr Emerg Care* 2021;37:e882-e885.
- Aguilera Alonso D, Illán Ramos M, Daoud Z, Guinea V, Culebras E, Ramos JT. Analysis of the impact of diagnostic virology tests on the use of antibiotics in paediatric inpatients with community-acquired pneumonia. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2020;38:230-3.
- King PT, BATTERY J. Emerging role of viral and bacterial co-infection in early childhood. *Respirology*. 2018;23:128-9.
- Bernardi I, Bossù G, Dal Canto G, Gianni G, Esposito S. Biomarkers for Serious Bacterial Infections in Febrile Children. *Biomolecules*. 2024;14:97.
- Trippella G, Galli I, De Martino M, Lisi C, Chiappini E. Procalcitonin performance in detecting serious and invasive bacterial infections in children with fever without apparent source: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti-Infect Ther*. 2017;15:1041-57.
- Oved K, Cohen A, Boico O, Lisi C, Chiappini E. A novel host-proteome signature for distinguishing between acute bacterial and viral infections. *PLoS ONE*. 2015;10:e0120012.
- Herberg JA, Kaforou M, Wright VJ, Shailes 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(8):835-45.
- 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.
- Van Houten CB, de Groot JAH, Klein A, Srugo I, Chistyakov I, De Waal W, et al. A host-protein based assay to differentiate between bacterial and viral infections in preschool children (OPPORTUNITY): a double-blind, multicentre, validation study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:431-40.
- Srugo I, Klein A, Stein M, Golan Shany O, Kerem N, Chistyakov I, et al. Validation of a novel assay to distinguish bacterial and viral infections. *Pediatrics* 2017; 140(4):e20163453.
- Perdikidis Olivieri I, 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.
- Rutjes AWS, Reitsma JB, Coomarasamy A, Khan KS, Bossuyt PMM. Evaluation of diagnostic tests when there is no gold standard. A review of methods. *Health Technol Assess Winch Engl* 2007;11(50):iii, ix-51.
- Ashkenazi Hoffnung I, Oved K, Navon R, Friedman T, Boico O, Paz M, et al. A host-protein signature is superior to other biomarkers for differentiating between bacterial and viral disease in patients with respiratory infection and fever without source: a prospective observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018;37:1361-71.
- Lacour AG, Zamora SA, Gervais A. A score identifying serious bacterial infections in children with fever without source. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:654-6.