

UTILIDAD DE LA TÉCNICA DE REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA EN SANGRE PARA ENTEROVIRUS EN EL MANEJO DE LOS LACTANTES MENORES DE 90 DÍAS CON FIEBRE SIN FOCO

Carla Pintos Tubert, Leire Bonilla Ruiz De Garibay, Santiago Mintegi Raso, Alba Maria Carro Falagan, Javier Benito Fernández, Borja Gómez Cortés

Servicio de Urgencias de Pediatría
H.U. Cruces – Barakaldo (Bizkaia)

- No tenemos conflictos de intereses que declarar

Justificación

Mayor prevalencia de IBI en lactantes febriles ≤ 90 días con FSF (2-4%)



Manejo más intervencionista: hospitalización + ATB empírica

Identificar **lactantes de bajo riesgo** de IBI → Diferentes protocolos



Distintos criterios clínicos y analíticos
Muy pocos incluyen **pruebas microbiológicas rápidas**

Lactantes febriles con determinadas **INFECCIONES VÍRICAS confirmadas** microbiológicamente



BAJO RIESGO DE IBI

Justificación

- **Virus influenza** - test rápido de influenza
- **Enterovirus en LCR** - técnica de reacción en cadena de la polimerasa de enterovirus (**PCR-e**)
 - Bajo riesgo IBI asociada
 - Resultado < 24h
 - E y S \approx 100%

→ **Limitado** a los lactantes con **punción lumbar** (criterio clínico y/o analítico)

Routine Cerebrospinal Fluid Enterovirus Polymerase Chain Reaction Testing Reduces Hospitalization and Antibiotic Use for Infants 90 Days of Age or Younger

Rebecca L. King, MD¹, Scott A. Lorch, MD, MSCE^{2,3,4}, Daniela M. Cohen, BS⁵, Richard L. Hodinka, PhD^{6,7}, Kerl A. Cohn, MD⁸, Samir S. Shah, MD, MSCE^{6,8,9}

PEDIATRICS Volume 120, Number 3, September 2007

Cerebrospinal Fluid Enterovirus Testing in Infants 56 Days or Younger

Maya Dewan, MD, MPH; Joseph J. Zorc, MD, MSCE; Richard L. Hodinka, PhD; Samir S. Shah, MD, MSCE

Arch Pediatr Adolesc Med. 2010;164(9):824-830

Impact of enteroviral polymerase chain reaction testing on length of stay for infants \leq 60 days Old

Paul L. Aronson, MD, Todd W. Lyons, MD², Andrea T. Cruz, MD, MPH³, Stephen B. Freedman, MDCM, MSc⁴, Pamela J. Okada, MD⁵, Alesia H. Fleming, MD, MPH⁶, Joseph L. Arms, MD⁷, Amy D. Thompson, MD⁸, Suzanne M. Schmidt, MD⁹, Jeffrey Louie, MD¹⁰, Michael J. Alfonso, MD, MS¹¹, Michael C. Monuteaux, ScD², and Lise E. Nigrovic, MD, MPH² for the Pediatric Emergency Medicine Clinical Research Network (PEM CRC) Herpes Simplex Virus (HSV) Study Group

J Pediatr. 2017 October ; 189: 169–174.e2.

- Estudio reciente: **PCR-e en sangre**, no meningitis asociada
 - Menor riesgo de IBI
 - Disminución hospitalización y antibioterapia

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

Jeremy Loftholm, André Lobbi¹, Anne Sophie L'Honnou², Fouad Madhi, Bruno Perrin, Marion Decobert, Marie Noëlle Adam, François Guiraud, Frédéric Fabbro, François Ardilly, Stéphanie Mangot-Julliet, Marie-Aline Gutierrez, Clotilde Logez, Mathieu Verdier, Flore Revenberg, Audrey Marnand, Héliane Peigre-Lafaille, Cécile Henquell³, Jean-Luc Bally⁴, Christine Archimbaud, on behalf of the Blood Enterovirus Diagnosis Infection (BEDSI)

www.thelancet.com/infection Published online October 30, 2018

→ **No específicamente en \leq 90 días con FSF**

Objetivos

Comparar entre los lactantes con resultado **positivo y negativo** para la **PCR-e sangre**:

La **PREVALENCIA** de:

- **Infección bacteriana invasiva (IBI)**
- **Infección bacteriana no invasiva (IBNI)**

En pacientes hospitalizados:

- **Duración del INGRESO**
- **Duración de tratamiento ANTIBIÓTICO**

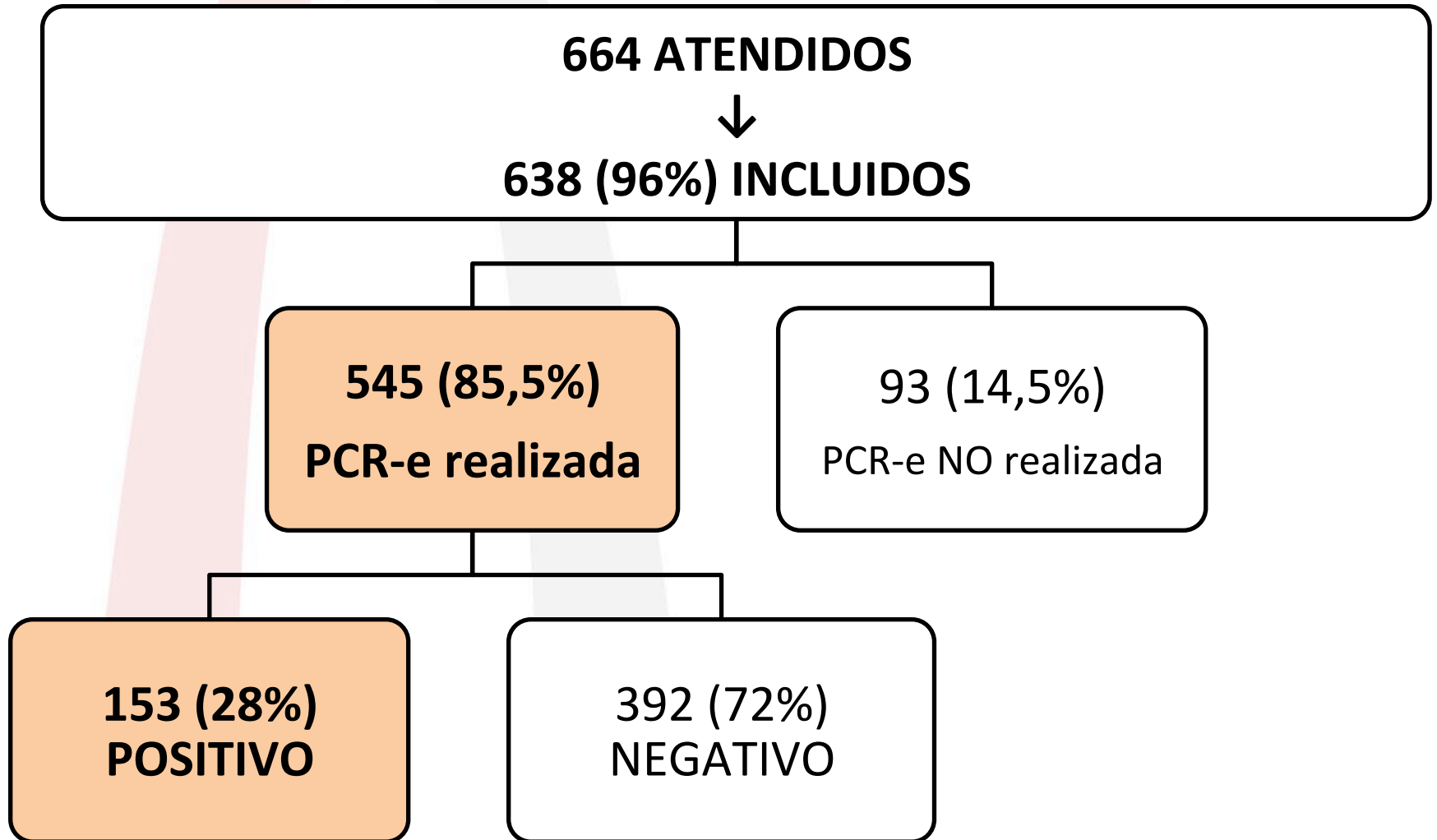
Materiales y métodos

- Análisis secundario de registro prospectivo iniciado en 2003
 - Lactantes ≤ 90 días con FSF atendidos en nuestro SUP
 - Incluidos:
 - Septiembre 2015 - Agosto 2018
 - Hemocultivo + urocultivo + tira reactiva de orina (TRO)
- Manejo del lactante febril → **Step-by-Step**
- **Resultado** de PCR-e < 24h (salvo víspera de festivo)

→ **IBI**: bacteria en sangre o LCR.

→ **IBNI**: bacteria en urocultivo o coprocultivo.

Resultados



Resultados

Características de la población incluida

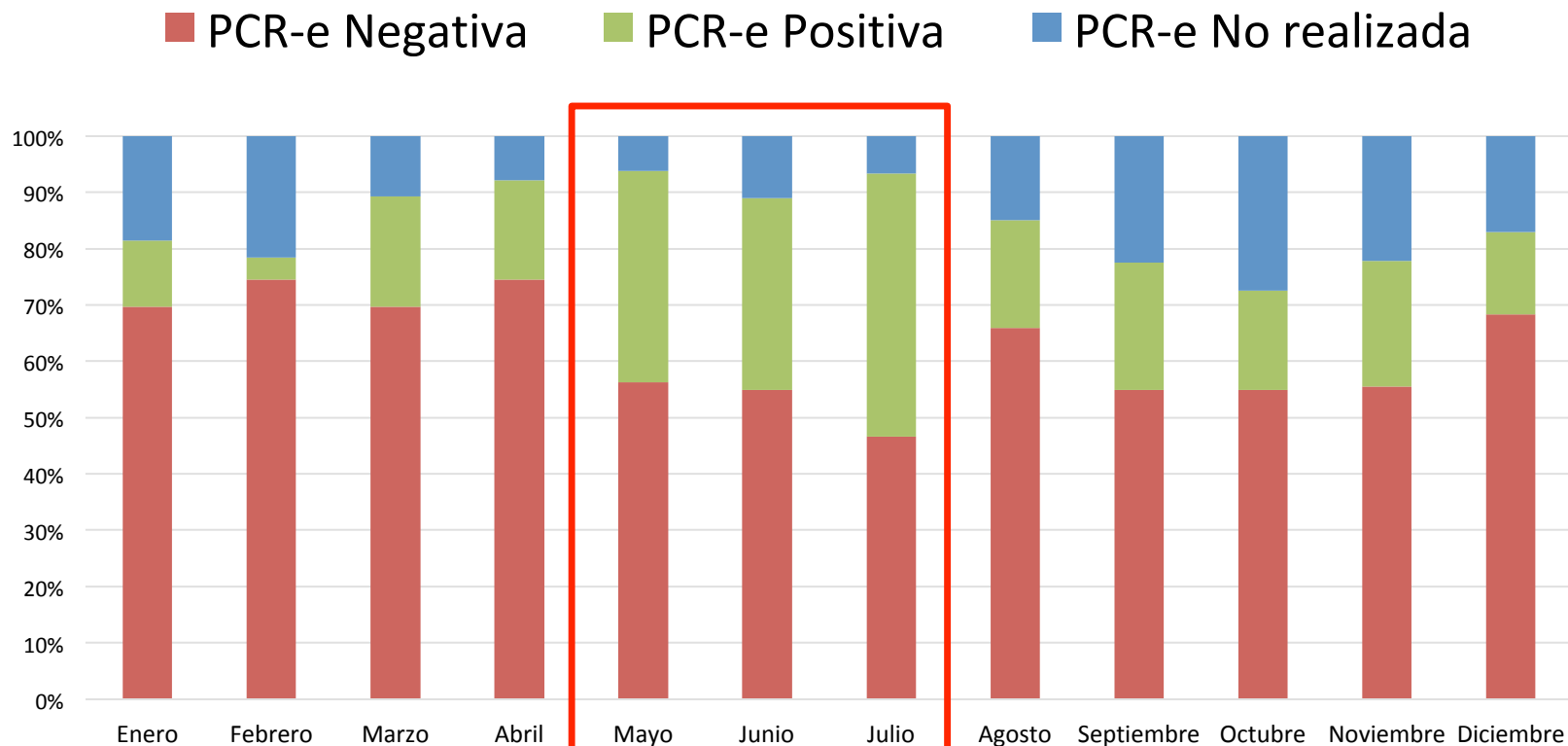
Mediana Edad (días)	53 (32-68)
Sexo (varones)	60,7% (387)
Buen estado general	98,3%
Mediana tiempo evolución fiebre (horas)	2 (1-8)

NO DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS entre testados y no testados

**Se realizó PCR-e más frecuentemente en pacientes con TRO normal (90.6% vs 65.1%)*

Resultados

PCR-e sangre vs mes



$p < 0,01$

PCR-e realizada: 91,6% (vs. 82,3% el resto del año)
PCR-e positiva: 42,1% (vs 20,1% el resto del año)

Resultados. Infección bacteriana

7 IBI: 1,1% [IC 95%: 0,3-1,9%]

- 3 bacteriemias ocultas
- 3 ITU con bacteriemia
- 1 meningitis bacteriana (PCR-e LCR -)

108 IBNI: 16,9% [IC 95%: 14,0-19,8%]

- 104 ITU
- 4 GEA

	PCR-e positiva (n=153)	PCR-e negativa (n=392)	Significación estadística
Infección bacteriana	3 (2,0%) [IC 95%: 0-4,2%]	72 (18.3%) [95% IC: 14.5-22.2%]	p<0,01
IBI	0	6 (1,5%) [IC 95%: 0,3-2,7%]	p=0,19
IBNI	3 (2,0%) [IC 95%: 0-4,2%]	66 (16,8%) [IC 95%: 13,1-20,5%]	p<0,01

↓
Todas ITUs

Resultados

Duración hospitalización y antibioterapia

De los 638 lactantes incluidos:

- Lactantes **hospitalizados**: 245 (38,4%)
- Tratamiento **antibiótico** en los hospitalizados: 178 (72,6%)

	PCR-e positiva (n=153)	PCR-e negativa (n=392)	Significación estadística
Tasa de ingreso	71 (46,4%)	135 (34,4%)	p=0,01
Días de ingreso	3,23 ± 1,16	4,90 ± 3,81	p<0,01
Lactantes ingresados que recibieron antibioterapia	39 (54,9%)	104 (77,0%)	p=0,01
Días de antibioterapia	2,17 ± 1,48	4,74 ± 3,01	p<0,01

Todos los lactantes con PCR-e en sangre positiva tuvieron **buena evolución*

Resultados

Duración hospitalización y antibioterapia

PACIENTES SIN LEUCOCITURIA

	PCR-e positiva (n=148)	PCR-e negativa (n=314)	Significación estadística
Tasa de ingreso	67 (45,3%)	87 (27,8%)	p < 0,05
Días de ingreso	3,18 ± 1,15	4,56 ± 4,04	p < 0,01
Lactantes ingresados que recibieron antibioterapia	36 (53,7%)	58 (66,7%)	p < 0,01
Días de antibioterapia	1,97 ± 1,35	4,15 ± 2,97	p < 0,01

CONCLUSIONES

- La PCR-e en sangre identifica a un subgrupo de lactantes ≤ 90 días con FSF y **muy bajo riesgo de IBI.**
- Su inclusión en el manejo de estos pacientes puede **reducir** la duración de **hospitalización** y de tratamiento **antibiótico.**

Limitaciones

- Estudio **unicéntrico**
 - Prevalencia de IBI
 - Disponibilidad y tiempo de obtención de PCR-e sangre



¿Qué era conocido?

- Lactantes con determinadas infecciones víricas confirmadas presentan un bajo riesgo de IBI
 - Test rápido Influenza
 - PCR Enterovirus en LCR

¿Qué aporta este estudio?

- Utilidad de la PCR-e en sangre.
- Específicamente en lactantes ≤ 90 días con FSF:
 - Bajo riesgo de IBI
 - Menos días de hospitalización y ATB empírico

MUCHAS GRACIAS

ESKERRIK ASKO

Aspectos a considerar...

- **Estacionalidad** del enterovirus
 - Cuestionar su rendimiento fuera de la época epidémica
 - ≈ 20% PCR-e positiva fuera de mayo-julio
- **Eficiencia** en lactantes con **TRO positiva**
 - Manejo como ITU independientemente de la PCR-e
 - 2,2% con sospecha inicial de ITU → diagnóstico final de infección por enterovirus

Estado general y edad

	PCR-e sangre negativa (n= 392)	PCR-e sangre positiva (n = 153)
Buen estado general (n= 535)	386 (98,5%)	149 (97,4%)
Regular/mal estado general (n=10)	6 (1,5%)	4 (2,6%)
p = 0,39		

	Mediana edad (días)
PCR-e sangre negativa (n= 392)	54 (rango intercuartil 34-71,1)
PCR-e sangre positiva (n = 153)	46 (rango intercuartil 27,5 - 63)
p = 0,126	

No diferencias significativas en cuanto a estado general y mediana de edad entre aquellos con resultado positivo y negativo de PCR-e en sangre

No diferencias significativas en cuanto a estado general y edad entre los lactantes testados y no testados para PCR-e en sangre

TRO e infecciones bacterianas

	PCR-e sangre negativa (n= 392)	PCR-e sangre positiva (n = 153)
TRO negativa (n= 461)	313 (79,8 %)	148 (96,7 %)
TRO positiva (n=84)	79 (20,2 %)	5 (3,3 %)
p < 0,01		

	PCR-e negativa (n=392)	PCR-e No realizada (n=93)	Significación estadística
Infección bacteriana	72 (18.3%) [IC 95%: 14.5-22.2%]	40 (43.0%) [IC 95%: 32.9-53.1%]	p<0,01
IBI	6 (1.5%) [IC 95%: 0.3-2.7%]	1 (1.1%) [IC 95%: 0-3.2%]	p= 1
IBNI	66 (16.8%) [IC 95%: 13.1-20.5%]	39 (41.9%) [IC 95%: 31.9-52.0%]	P < 0,01

Diferencias significativas: aquellos con PCR-e en sangre negativo mayor frecuencia de TRO positiva (sospecha de ITU)

Diferencias significativas: aquellos con PCR-e en sangre no realizada mayor frecuencia de IBNI (fundamentalmente ITU)

Parámetros analíticos

	PCR-e sangre negativa (n= 392)	PCR-e sangre positiva (n = 153)	Significación estadística
PCT \geq 0,5 ng/ml (n=64)	53 (13,5%)	11 (7,2 %)	p = 0,039
PCR > 20 mg/L (n=38)	36 (9,2%)	2 (1,3%)	p = 0,01
PMN > 10000 (n=72)	60 (15,3 %)	12 (7,8%)	p = 0,021

	PCT < 0,5 ng/ml (n= 147)		PCR \leq 20 mg/L (n= 185)		PMN \leq 10000 (n= 164)	
PCR- e en sangre	PCR-e negativa (n= 87)	PCR-e positiva (n= 60)	PCR-e negativa (n= 115)	PCR-e positiva (n=70)	PCR-e negativa (n= 98)	PCR-e positiva (n= 65)
Días ingreso	4,41 \pm 3,23	3,13 \pm 1,17	5,02 \pm 4,06	3,21 \pm 1,16	4,80 \pm 3,43	3,18 \pm 1,13
Días de ATB	4,58 \pm 3,39	2,18 \pm 1,38	4,95 \pm 3,17	2,17 \pm 1,48	4,78 \pm 3,51	2,03 \pm 1,38
Significación estadística	p = 0,04	p = 0,01	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01

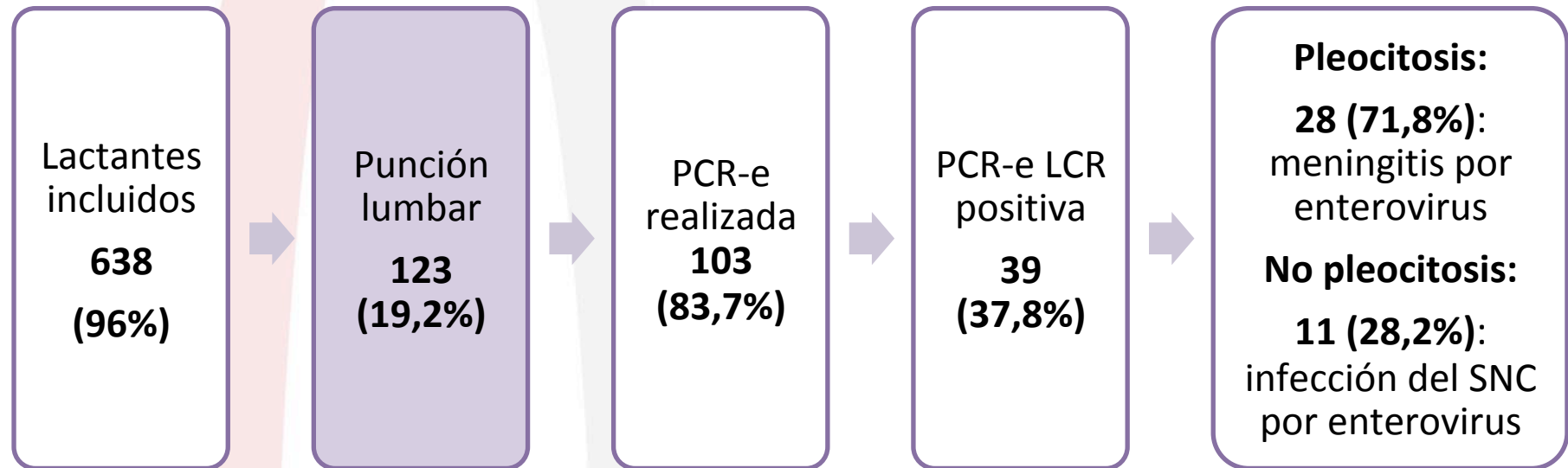
Tiempo de ingreso y antibioterapia

	PCR-e negativa (n=392)	PCR-e NO realizada (n=93)	Significación estadística
Tasa de ingreso	135 (34,4%)	39 (41,9%)	p= 0,18
Días de ingreso	4,90 ± 3,81	4,74 ± 1,72	p = 0,71
Lactantes ingresados que recibieron ATB	104 (77%)	35 (89,7%)	p= 0,11
Días de antibioterapia	4,71 ± 3,01	4,88 ± 1,58	p = 0,74

Un resultado negativo no aumenta los días de ingreso ni antibioterapia respecto a los no testados

Los resultados se mantuvieron en los lactantes sin leucocituria

Resultados PCR-e en LCR



Utilidad de la PCR-e en LCR en nuestra muestra →
aplicable al **19,2%** de los lactantes incluidos

Resultados PCR-e en LCR

	Pleocitosis LCR (n= 17)	No pleocitosis (n=79)
PCR-e LCR negativa (n= 58)	7 (41,2%)	51 (64,6%)
PCR-e LCR positiva (n= 38)	10 (58,8%)	28 (35,4%)
p = 0,074		

	PCR-e LCR Positiva (n= 39)	PCR-e LCR Negativa (n= 64)	Significación estadística
IBI	0	5 (7,8%)	p = 0,074
IBNI	0	13 (20,33%)	p = 0,011

	PCR-e LCR negativa (n= 56)	PCR-e LCR positiva (n= 39)
PCR-e sangre negativa (n=54)	52 (92,9%)	2 (5,1%)
PCR-e sangre positiva (n=41)	4 (7,1%)	37 (94,9%)
p < 0,01		