



ORIGINAL BREVE

Impacto de la implantación de la reacción en cadena de la polimerasa a enterovirus en el manejo de la meningitis aséptica



J.R. Carrasco Fernández*, D. Gómez-Pastrana, J.C. Alados Arboledas, C. Aragón Fernández y J. Ortiz Tardío

Servicio de Pediatría, Hospital General de Jerez de la Frontera, Cádiz, España

Recibido el 3 de febrero de 2014; aceptado el 12 de abril de 2014

Disponible en Internet el 22 de mayo de 2014

PALABRAS CLAVE

Meningitis aséptica;
Enterovirus;
Niños;
Reacción en cadena de la polimerasa

KEYWORDS

Aseptic meningitis;
Enterovirus;
Children;
Polymerase chain reaction

Resumen

Introducción: El diagnóstico de meningitis aséptica basado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) frente a enterovirus en líquido cefalorraquídeo es un método rápido y sensible.

Objetivo: Valorar la influencia de la implantación de la PCR a enterovirus en el uso de antibióticos y la estancia hospitalaria en meningitis aséptica.

Material y métodos: Estudio prospectivo de niños con meningitis aséptica durante un año, utilizando como grupo control a pacientes previos a la implantación de la técnica.

Resultados: La realización de la PCR se asoció a un menor uso de antibióticos respecto al grupo control (16,2% vs. 41,4%; $p=0,029$), a un menor tiempo de administración (0,54 vs. 2 días; $p=0,014$) y a una disminución no significativa de la duración del ingreso (3,57 vs. 4,21 días; $p=0,376$).

Conclusión: La implantación de la PCR a enterovirus disminuye la utilización de antibióticos y la estancia hospitalaria.

© 2014 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Impact of introducing an enterovirus polymerase chain reaction in the management of aseptic meningitis

Abstract

Introduction: The diagnosis of aseptic meningitis, based on an enterovirus PCR (EV-PCR) in cerebrospinal fluid, is a rapid and sensitive test.

Objective: To assess the impact of introducing EV-PCR on the use of antibiotics and hospital length of stay in aseptic meningitis.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: jrdoc3737@gmail.com, dpastrana@wanadoo.es (J.R. Carrasco Fernández).

Material and methods: A prospective study that included children with aseptic meningitis during one year. The patients prior to the introduction of the test formed the control group.

Results: The performance of the PCR test was associated with less use of antibiotics compared to the control group (16.2% vs 41.4%, $P = .029$) and with fewer days of administration (.54 vs. 2 days, $P = .014$). A non-significant decrease in length of stay (3.57 vs. 4.21 days, $P = .376$) was also observed in the study group.

Conclusion: The introduction of the EV-PCR test decreases the use of antibiotics and hospital length of stay.

© 2014 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La meningitis aséptica es un proceso de naturaleza fundamentalmente infecciosa en el que los enterovirus (EV) son responsables de la mayoría de los casos en nuestro medio¹⁻³. Aunque la enfermedad habitualmente es leve y autolimitada, suele motivar ingreso hospitalario y con frecuencia es tratada de forma innecesaria con antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa⁴. Las técnicas diagnósticas moleculares aplicadas al líquido cefalorraquídeo (LCR), como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), han ido desplazando al cultivo viral debido a su rapidez y sensibilidad⁵⁻⁸.

El objetivo del presente trabajo ha sido evaluar el impacto clínico de la incorporación a la práctica habitual de un laboratorio de microbiología, de una técnica de PCR a EV en meningitis aséptica aguda.

Material y métodos

Se realiza un estudio prospectivo desde mayo del 2012, fecha de implantación de la técnica molecular, hasta junio del 2013, de los pacientes con diagnóstico clínico de meningitis aséptica aguda. Los criterios de inclusión fueron presentar clínica compatible, duración del cuadro inferior a 4 semanas, edad comprendida entre 1 y 14 años, cultivo de LCR negativo y no existencia de comorbilidades. Como grupo control se seleccionaron retrospectivamente los casos de meningitis aséptica en el periodo 2010-2011 que cumplieran los criterios anteriores.

Para la detección de EV se utilizó la técnica de PCR a tiempo real Xpert® EV (Cepheid, EE. UU.) sobre muestra de LCR, siguiendo las instrucciones del fabricante. Este sistema integra y automatiza los procesos de preparación de la muestra, amplificación y detección en un mismo dispositivo, ofreciendo resultados en un tiempo inferior a 3 h. La técnica se realizó con el personal habitual del laboratorio de microbiología y en el horario establecido para ello: los días laborables de 8:00 am a 8:00 pm (siendo el tiempo de respuesta del laboratorio inferior a 24 h), mientras que las muestras enviadas durante el fin de semana se analizaron el lunes siguiente. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 19.0 y se estableció el criterio de significación en $p < 0,05$.

Las variables principales de análisis fueron: duración del ingreso y el uso y la duración de antibióticos por vía intravenosa.

Resultados

Se analizó a 66 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión: 37 pertenecientes al grupo de estudio (PCR a EV realizada) y 29 al grupo control (PCR a EV no realizada). Los 2 grupos fueron homogéneos en la mayor parte de las variables clínicas y de laboratorio, a excepción del número de pacientes con vómitos, valor basal de la proteína C reactiva sérica y el porcentaje de polimorfonucleares (PMN) en el LCR (tabla 1).

La PCR a EV fue positiva en 33 niños y negativa en 4. Los niños del grupo en el que se realizó la PCR a EV tuvieron una menor duración media de estancia hospitalaria (3,57 días) que el grupo control (4,2 días), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,376$). Respecto al tratamiento de la meningitis, tan solo el 16,2% de los pacientes del grupo de estudio recibieron tratamiento antibiótico por vía intravenosa frente a un 41,4% del grupo control ($p = 0,029$). Además, la duración del tratamiento antibiótico por vía intravenosa en el grupo con PCR a EV fue significativamente menor respecto al grupo control (0,54 días vs. 2 días; $p = 0,014$).

Se analizaron como posibles factores de confusión la presencia de síndrome postpunción lumbar y la realización de la técnica en fines de semana, pero no se encontró que influyeran en el tiempo de ingreso o el uso de antibióticos.

Ocho pacientes habían recibido antibióticos por vía oral en los días previos al ingreso, lo que se asoció a un mayor uso de antibióticos por vía intravenosa (77,8% vs. 19,2%) ($p = 0,01$) y una duración mayor (3,89 días vs. 0,75 días) ($p = 0,001$). El porcentaje de casos que recibieron antibióticos por vía oral previos al ingreso fue similar en el grupo con PCR a EV (13,5%) y en el grupo control (13,8%). Sin embargo, 2 de los 4 pacientes del grupo control que habían tomado tratamiento antibiótico previo por vía oral recibieron tratamiento por vía intravenosa durante al menos 6 días, mientras que esto no sucedió en ninguno de los 4 niños del grupo de estudio (todos con PCR a EV positiva).

La incorporación de la PCR supuso una reducción global de 23 días de estancia hospitalaria y una disminución de 54

Tabla 1 Características clínicas y parámetros séricos y de LCR en niños en los que se realizó PCR a EV y en el grupo control

	Grupo PCR a EV	Grupo control	p
Edad (meses)	62,65	64,14	0,82
Sexo (% varones)	52,1	47,9	0,405
Fiebre (%)	51,2	48,8	0,22
Duración de la fiebre (días)	1,03	1,48	0,142
Cefalea (%)	58,3	41,7	0,392
Vómitos (%)	62,3	37,7	0,043
Signos meníngeos (%)	61,2	38,8	0,169
Síndrome pospunción lumbar (%)	60	40	0,533
Proteína C reactiva sérica (mg/dl)	0,95	1,92	0,019
Leucocitosis sérica > 15.000/mm ³ (%)	32,43	27,6	0,440
Leucocitos LCR/mm ³	137,84	206,91	0,183
PMN en LCR (%)	38,95	54,38	0,043
Glucosa en LCR (mg/dl)	62,54	62,71	0,94
Proteínas LCR (mg/dl)	36,21	53,16	0,310

días de tratamiento antibiótico. Para el cálculo del impacto económico se valoró la inversión en reactivos de la PCR (75 euros/test), los costes de la estancia media en la planta de pediatría (464 euros/día en 2012) y el coste del tratamiento con cefotaxima (6 euros/día), arrojando un ahorro global de 8.221 euros.

Discusión

En el grupo en que se realizó la PCR a EV se observó una disminución significativa de la utilización de antibióticos por vía intravenosa y de su duración. Las ventajas de un menor uso antibiótico incluyen una reducción del riesgo de efectos adversos, una disminución del impacto en la flora microbiana y la prevención de resistencias antibióticas.

El hecho de haber tomado antibióticos por vía oral previos al ingreso se asoció significativamente a un mayor uso de antibióticos por vía intravenosa, probablemente en relación con la posibilidad de una meningitis bacteriana decapitada. En estos casos, la realización de PCR tuvo un papel mayor, ya que al ser la PCR a EV positiva el antibiótico por vía intravenosa pudo suspenderse con seguridad, mientras que muchos de los niños del grupo control recibieron antibiótico durante al menos 6 días. Probablemente, si la PCR a EV hubiera sido negativa en alguno de los pacientes de este grupo, el antibiótico por vía intravenosa también se habría prolongado.

La disminución de la duración del ingreso no fue estadísticamente significativa, aunque observamos una tendencia a disminuir el valor de «p» a medida que aumentaba el tamaño muestral y es posible que si la muestra fuera más amplia, se hubieran obtenido diferencias con significación estadística.

Otros estudios también han comunicado una disminución de la duración del ingreso y del uso de antibióticos en pacientes en los que se detecta el EV por PCR^{4,5}. Además, encontraron un beneficio adicional cuando el resultado estuvo disponible en las primeras horas, ya que muchos de los pacientes fueron dados de alta desde el Servicio de Urgencias, evitando el ingreso hospitalario^{5,6}. En nuestro estudio, la PCR se incorporó a la rutina del laboratorio

sin modificar el horario habitual del personal. Los resultados se obtuvieron en menos de 24 h los días laborales y en 48 h los fines de semana, y no encontramos diferencias significativas de los resultados en relación con ambos periodos. Sin embargo, los resultados no se conocieron generalmente cuando el paciente estaba en el Servicio de Urgencias y se decidía el ingreso hospitalario, lo cual puede haber influido negativamente en nuestras variables analizadas⁶⁻⁹.

Hamilton et al. indican que la rentabilidad de la PCR a EV mejoraría si se aplica exclusivamente en las estaciones de mayor incidencia (verano y otoño)⁸. En nuestra serie, detectamos una mayor incidencia de casos durante el segundo trimestre (55,9%), pero no creímos conveniente restringir la disponibilidad de esta técnica de forma estacional.

En nuestro estudio, excluimos a los menores de un año por la dificultad de valorar la presencia de signos clásicos de meningitis y porque la duración del ingreso puede ser mayor. Sin embargo, estudios realizados en lactantes han evidenciado una disminución del tiempo de hospitalización y de la utilización de antibióticos tras la incorporación de la PCR a EV^{10,11}.

La cuantificación del impacto económico de este tipo de actuaciones en el entorno sanitario público es muy compleja y no era el objetivo principal de este estudio. Solo se estimaron costes directos, sin valorar otros, como la intervención del personal sanitario o gastos derivados de pérdidas de jornadas laborales en el entorno familiar. Aun así, el ahorro económico estimado fue significativo.

Como conclusión, destacamos que la incorporación de la técnica de Xpert® EV a la cartera de servicios de microbiología ha influido de forma favorable en el manejo de la meningitis aséptica en niños de 1 a 14 años, permitiendo disminuir el consumo antibiótico, mostrando una tendencia a la disminución del tiempo de ingreso y un notable impacto económico para el centro sanitario.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Oteo JA. Acute aseptic meningitis. Many causes to consider. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:359–60.
2. Pérez Méndez C, Oña Navarro M, Ballesteros García S, Llana Ruiz J, Lagunilla Herrero L, Pérez Castro S, et al. Enteroviral meningitis. Clinical and laboratory findings in a series of 60 children. *An Esp Pediatr*. 2001;55:11.
3. Lambert HP. Diagnosing viral meningitis: Other important diagnoses must be excluded. *BMJ*. 2008;19:110.
4. Huizing KM, Swanink CM, Landstra AM, van Zwet AA, van Setten PA. Rapid enterovirus molecular testing in cerebrospinal fluid reduces length of hospitalization and duration of antibiotic therapy in children with aseptic meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:1107–9.
5. Menasalvas-Ruiz AI, Salvador-García C, Moreno-Docón A, Alfayate-Miguélez S, Pérez-Cánovas C, Sánchez-Solís M. Enterovirus reverse transcriptase polymerase chain reaction assay in cerebrospinal fluid: An essential tool in meningitis management in childhood. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:71–5.
6. Archimbaud C, Chambon M, Bailly JL, Petit I, Henquell C, Mirand A, et al. Impact of rapid enterovirus molecular diagnosis on the management of infants, children, and adults with aseptic meningitis. *J Med Virol*. 2009;81:42–8.
7. Noordhoek GT, Weel JF, Poelstra E, Hooghiemstra M, Brandenburg AH. Clinical validation of a new real-time PCR assay for detection of enteroviruses and parechovirus, and implications for diagnostic procedures. *J Clin Virol*. 2008;41:75–80.
8. Hamilton MS, Jackson MA, Abel D. Clinical utility of polymerase chain reaction testing for enteroviral meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:533–7.
9. Stonehouse V, Furyk J, Norton R. Impact of polymerase chain reaction results on patient management during a viral meningitis outbreak in Tropical North Queensland. *Emerg Med Australas*. 2012;24:52–6.
10. 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.
11. Dewan M, Zorc JJ, Hodinka RL, Shah SS. Cerebrospinal fluid enterovirus testing in infants 56 days or younger. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164:824–30.