



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

## Evaluación de FebriDx® para el manejo de niños con infección respiratoria aguda febril



Paula de la Matta Farrando<sup>a</sup>, Maria Teresa Suay Torres<sup>a</sup>, Anna Sabater Sabaté<sup>a</sup>, Victoria Trenchs Sainz de la Maza<sup>a,b,c,\*</sup>, Carles Luaces Cubells<sup>a,b,c</sup> y Susanna Hernández Bou<sup>a,b,d</sup>

<sup>a</sup> Área de Urgencias, Hospital Sant Joan de Déu Barcelona, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

<sup>b</sup> Influencia del entorno en el bienestar del niño y del adolescente, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

<sup>c</sup> Universidad de Barcelona, Barcelona, España

<sup>d</sup> Enfermedades Infecciosas y Microbioma, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 18 de diciembre de 2023

Aceptado el 25 de enero de 2024

On-line el 2 de marzo de 2024

#### Palabras clave:

Infección respiratoria

FebriDx®

Administración de antibióticos

Pediatría

Servicio de urgencias

Prueba de diagnóstico rápido

### R E S U M E N

**Introducción:** Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son una causa común de prescripción inadecuada de antibióticos (ATB) en pediatría. FebriDx® es una prueba de diagnóstico rápido que diferencia las infecciones virales de las bacterianas. El objetivo es analizar su impacto en el manejo de niños con IRA febril.

**Métodos:** Estudio prospectivo realizado en pacientes de 1–<18 años con IRA febril en urgencias. Se realizó FebriDx® y se evaluó su impacto en el manejo en relación con la prescripción de ATB.

**Resultados:** Se incluyeron 216 pacientes. La orientación médica y el resultado de FebriDx® coincidieron en 174 (80,5%) casos. Se realizó modificación del plan terapéutico inicial en 22 (52,4%) de los 42 discordantes (10,2% del global de los pacientes). En neumonías el impacto fue del 34,5%; en todos los casos implicó el no prescribir ATB.

**Conclusión:** FebriDx® podría ser una herramienta útil en el manejo de pacientes pediátricos con IRA febril para optimizar la prescripción de ATB.

© 2024 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Evaluation of FebriDx® for the management of children with acute febrile respiratory infection

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Respiratory infection

FebriDx®

Antimicrobial stewardship

Pediatrics

Emergency department

Rapid diagnostic tests

**Introduction:** Acute respiratory infections (ARI) are a common cause of inappropriate antibiotic prescription (ATB) in pediatrics. FebriDx® is a rapid diagnostic test that differentiates between viral and bacterial infections. The objective is to analyse the impact of FebriDx® on ATB prescription when managing febrile ARI.

**Methods:** Prospective study carried out in patients aged 1–<18 years with febrile ARI in the emergency department. FebriDx® was performed and the impact on management was evaluated at follow-up.

**Results:** A total of 216 patients were included. Clinical assessment and FebriDx® result coincided in 174 (80.5%) cases. A modification of the initial therapeutic plan was made in 22 (52.4%) of the 42 discordant ones (10.2% of the overall patients). In pneumonia the impact was 34.5%; in all cases it involved not prescribing ATB.

**Conclusion:** FebriDx® could be a useful tool in the management of pediatric patients with febrile ARI to optimize ATB prescription.

© 2024 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: victoria.trenchs@sjd.es (V. Trenchs Sainz de la Maza).

Introducción

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son las enfermedades infecciosas más comunes en la práctica pediátrica, generando numerosas consultas médicas en los servicios de urgencias (SU) hospitalarios. Su elevada prevalencia, junto con la dificultad para diferenciar entre etiología viral y bacteriana debido a la escasez de pruebas diagnósticas microbiológicas rápidas y el limitado seguimiento de los pacientes, contribuye a la prescripción inadecuada y excesiva de antibiótico (ATB). Esto representa un problema de salud pública global, asociado a la aparición de resistencias bacterianas con posibles efectos secundarios, así como a un gasto sanitario innecesario<sup>1</sup>.

FebriDx   es una prueba diagnóstica que permite el diagnóstico diferencial de IRA viral y bacteriana en 10-15 min mediante una muestra de sangre capilar. Se basa en la detección visual de niveles elevados de proteína A de resistencia al myxovirus y proteína C reactiva por inmunoanálisis. Diversos estudios realizados en SU hospitalarios y extrahospitalarios, que incluyen población pediátrica y adulta, han mostrado su elevada validez diagnóstica para este fin, con una alta especificidad y valor predictivo negativo. Además, ha demostrado un impacto significativo en la toma de decisiones, reduciendo el uso innecesario de ATB en un elevado porcentaje de casos, especialmente en población adulta<sup>2-8</sup>.

El objetivo del estudio es analizar el impacto de FebriDx   en el manejo de pacientes pediátricos con IRA febril con relación a la prescripción de ATB en un SU hospitalario.

Métodos

Estudio prospectivo y cuasiexperimental realizado en el SU de un hospital maternoinfantil terciario. Es el centro de referencia para un área de 1.800.000 habitantes y atiende unas 110.000 consultas al año.

Se incluyeron pacientes de uno hasta 18 años con IRA febriles (infección respiratoria de vías altas [IRVA], broncoespasmo, faringoamigdalitis, laringitis, bronquiolitis, neumonía, sinusitis aguda, otitis media aguda y síndrome gripal) de menos de 7 días de evolución, atendidos entre noviembre de 2022 y agosto de 2023.

Se excluyeron los pacientes con inmunosupresión, enfermedad de base que condicionara la prescripción de ATB, inmunización, tratamiento ATB o antiviral durante los últimos 14 días, realización de otros test diagnósticos rápidos etiológicos durante la visita en el SU, resultado indeterminado de FebriDx   y falta de consentimiento informado.

Durante el periodo de estudio, 2 investigadores acudieron al SU bisemanalmente para la captación de casos. Personal de enfermería previamente formado realizaba la prueba FebriDx   a los pacientes a partir de una muestra de sangre capilar de 5 él. Dicha muestra se obtiene directamente mediante la prueba, un dispositivo integrado lanceta-cassette con una tira reactiva de nitrocelulosa. Los resultados est  n disponibles en 10-15 min y se muestran de forma categor  ica, presentados en líneas de colores:

- Línea negra: etiología bacteriana.
- Línea roja: etiología vírica.
- Línea azul (control): etiología indeterminada.

Para que la prueba sea válida, debe aparecer la línea de control azul en la ventana de resultado.

Los médicos del SU que atendían a dichos pacientes expresaban a los investigadores su intención de prescribir ATB antes y después de conocer el resultado de la prueba. Se consider  o impacto en el manejo el cambio en el plan terapéutico inicial en relación con la

Tabla 1  
Características demográficas y clínicas de los 216 pacientes incluidos

Características	n = 216
Edad (años)	4 (2-6)
Sexo masculino	116 (53,7)
Fiebre	
Duración (días)	3 (1-4)
Temperatura máxima (��C)	39,2 (39,7-39,8)
Temperatura en urgencias (��C)	37,4 (36,7-38,5)
Pruebas complementarias	104 (48,1)
Radiografía de tórax	97 (44,9)
Sedimento de orina	7 (3,2)
Analítica sanguínea	6 (2,8)
Ecografía pulmonar	3 (1,4)
Diagnósticos clínicos	
Infección respiratoria vías altas	103 (47,7)
Broncoespasmo	36 (16,7)
Síndrome gripal	31 (14,4)
Neumonía	29 (13,4)
Otitis media aguda	15 (6,9)
Laringitis	3 (1,4)
Bronquiolitis	1 (0,5)

Las variables categor  icas se informan en frecuencias absolutas con porcentajes y las variables continuas en mediana con rango intercuart  tilco.

prescripción de ATB. Una semana después de la consulta en el SU se realizaba un control telefónico de todos los casos para conocer su evolución clínica.

Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS   v25.0 para Windows. La estadística descriptiva se present  o mediante recuento (porcentajes) en las variables categor  icas y mediana (rango intercuart  tilco) en las variables cuantitativas.

El estudio fue aprobado por el Comité de   tica del hospital centro de estudio (Código PS-19-22). Se obtuvo el consentimiento informado escrito de los padres o tutores legales de todos los pacientes, así como el de los pacientes mayores de 12 años.

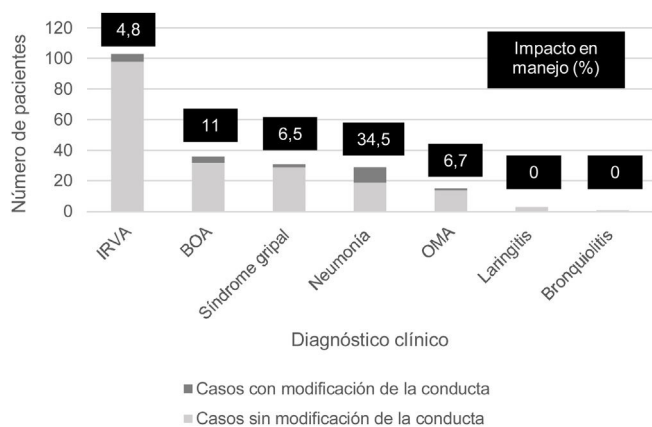
Resultados

Se incluyeron 216 pacientes. Las características demográficas y clínicas se muestran en la tabla 1. En 104 (48,1%) pacientes se realizaron una o más exploraciones complementarias, siendo la más frecuente la radiografía de tórax (97; 44,9%). El principal diagnóstico clínico fue IRVA (103 pacientes; 47,7%), habiéndose realizado una radiografía de tórax en 36 (35,0%) de estos casos.

En 39 (18,1%) casos, el pediatra manifest  o intención previa de tratar con ATB por sospecha de etiología bacteriana. La orientación etiológica inicial y el resultado de FebriDx   coincidi  o en 174 (80,5%) pacientes. En relación con los 42 casos en los que hubo discordancia, FebriDx   diagnostic  o como víricos 28 (71,8%) de los 39 casos con orientación inicial bacteriana, y como bacterianos, 14 (8,0%) de los 174 con orientación inicial vírica.

Se realiz  o modificación del plan terapéutico inicial en 22 (52,4%) de los 42 casos discordantes, representando un impacto en el manejo en el 10,2% del global de los pacientes. Once (39,3%) de los 28 con orientación inicial bacteriana no recibieron ATB (10 neumonías y un broncoespasmo) y 11 (78,6%) de los 14 con orientación inicial vírica recibieron ATB (5 IRVA, 3 broncoespasmos, 2 síndromes gripales y una otitis media aguda). El impacto específico de FebriDx   según el diagnóstico clínico se detalla en la figura 1; la neumonía fue la entidad con un mayor impacto (34,5%).

En el seguimiento clínico, en 3 de los 11 casos en los que se modific  o el plan terapéutico inicial no paut  ndose ATB se confirm  o el diagnóstico etiológico viral (2 casos de gripe A y uno de infección por enterovirus); a uno de los pacientes con gripe A se le prescribi  o



**Figura 1.** Impacto de FebriDx® en el manejo según el diagnóstico clínico (n=216). BOA: broncoespasmo agudo; IRVA: infección respiratoria de vías altas; OMA: otitis media aguda.

ATB a los 5 días de la consulta en el SU por sospecha de sobreinfección bacteriana. A ningún otro paciente se le prescribió ATB, presentando todos ellos una buena evolución clínica.

## Discusión

Según nuestro conocimiento, este es el estudio con mayor tamaño muestral que evalúa la utilidad de FebriDx® para el manejo de los pacientes pediátricos con IRA febril en la práctica clínica diaria. Los resultados obtenidos apoyan que FebriDx® podría ser una herramienta útil en el SU para optimizar la prescripción de ATB en estos pacientes.

En nuestra serie, FebriDx® se muestra especialmente útil en los pacientes con sospecha de IRA de etiología bacteriana, modificando dicha orientación etiológica en casi 3 de cada 4 casos. Este resultado está en consonancia con el descrito en los estudios piloto de Davidson<sup>4</sup> y Onrubia y González<sup>7</sup>, en los que esta proporción es de en torno al 80%. Cabe destacar que, en este sentido, la neumonía fue la entidad clínica en la que se observó un mayor impacto, dejándose de prescribir ATB en uno de cada 3 casos, mostrando dichos pacientes una buena evolución clínica con tratamiento sintomático. Diversos estudios han analizado distintos biomarcadores para la diferenciación etiológica de las neumonías, con resultados controvertidos<sup>9</sup>, por lo que FebriDx® podría ser especialmente útil en la evaluación de dicha entidad.

En los pacientes con orientación inicial vírica, la utilidad de FebriDx® resulta mucho más limitada, no alcanzando al 10% de los pacientes testados. De forma global, estos resultados implicarían un impacto teórico en el manejo de los pacientes con IRA febril cercano al 20%, porcentaje muy inferior al descrito en los 2 estudios citados (48 y 87,5%, respectivamente). Esta discrepancia se explicaría por la selección de la muestra. La inclusión de población adulta en el de Davidson<sup>4</sup> y de exclusivamente pacientes con sospecha de etiología bacteriana en el de Onrubia y González<sup>7</sup> condiciona que la intención previa de tratar con ATB en ambos estudios (57 y 100%, respectivamente) sea muy superior a la hallada en el nuestro (18,1%). Dicha tasa también contrasta con otras más elevadas observadas en SU de diversos países europeos, con tasas de prescripción antibiótica del 15–67% para IRA del tracto respiratorio superior y del 24–87% para IRA del tracto respiratorio inferior<sup>10</sup>, así como en otros ámbitos sanitarios<sup>11,12</sup>.

Cabe destacar que se realizó una radiografía de tórax a casi la mitad de los pacientes, si bien solo resultaron patológicas el 30%. Este resultado apoyaría la utilidad de FebriDx® no solo para la optimización del tratamiento ATB, sino también para la reducción de una irradiación innecesaria, hallazgo en consonancia con otros

estudios que han evaluado el impacto de diversos test diagnósticos rápidos virales en el manejo de pacientes con IRA febriles<sup>13–15</sup>.

El estudio presenta diversas limitaciones. Se trata de un estudio unicéntrico realizado en el SU de un hospital terciario, por lo que sus resultados podrían no ser extrapolables a centros sanitarios de distinto perfil. La inclusión de un alto número de pacientes con IRVA puede haber minorizado el porcentaje de impacto global, al tratarse de una entidad de etiología presumiblemente vírica en la mayoría de los casos. Por otro lado, en la mitad de los casos con orientación etiológica discordante prevaleció la intención previa de tratamiento manifestada por el pediatra, lo que podría suponer un sesgo en la interpretación de los resultados. No obstante, la mayoría de estos casos presentaban una orientación inicial bacteriana, por lo que si el manejo se hubiera realizado de acuerdo con el resultado de FebriDx®, el impacto real hubiera sido notablemente superior al hallado.

En conclusión, FebriDx® podría ser una herramienta útil en el manejo de pacientes pediátricos con IRA febril para optimizar la prescripción antibiótica, especialmente en aquellas entidades, como la neumonía, que presentan una mayor dificultad para su discriminación etiológica. Además, también podría ser útil para la reducción de la realización de radiografías de tórax innecesarias.

## Financiación

El presente trabajo ha sido financiado por Lumos Diagnostics Inc.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Bibliografía

- Donà D, Barbieri E, Daverio M, Lundin R, Giaquinto C, Zaoutis T, et al. Implementation and impact of pediatric antimicrobial stewardship programs: A systematic scoping review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9:3. <http://dx.doi.org/10.1186/s13756-019-0659-3>.
- Llanos-Méndez A, Guerra-Álvarez JC, Isabel-Gómez R. Test portátil sanguíneo por punción digital para el diagnóstico diferencial de infecciones respiratorias viral y bacteriana. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2018.
- Self WH, Rosen J, Sharp SC, Filbin MR, Hou PC, Parekh AD, et al. Diagnostic accuracy of FebriDx: A rapid test to detect immune responses to viral and bacterial upper respiratory infections. *J Clin Med*. 2017;6:94. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm6100094>.
- Davidson M. FebriDx point-of-care testing to guide antibiotic therapy for acute respiratory tract infection in UK Primary Care: A retrospective outcome analysis. *J Infect Dis Preve Med*. 2017;5:165. <http://dx.doi.org/10.4172/2329-8731.1000165>.
- Shapiro NI, Self WH, Rosen J, Sharp SC, Filbin MR, Hou PC, et al. A prospective, multi-centre US clinical trial to determine accuracy of FebriDx point-of-care testing for acute upper respiratory infections with and without a confirmed fever. *Ann Med*. 2018;50:420–9. <http://dx.doi.org/10.1080/07853890.2018.1474002>.
- Shirley M. FebriDx®: A rapid diagnostic test for differentiating bacterial and viral aetiologies in acute respiratory infections. *Mol Diagn Ther*. 2019;23:803–9. <http://dx.doi.org/10.1007/s40291-019-00433-x>.
- Onrubia X, González JJ. A pilot evaluation of the FebriDx test in an outpatient pediatric clinic. *Clin Med Invest*. 2020;5:1–5. <http://dx.doi.org/10.15761/CM.I.1000201>.
- Shapiro NI, Filbin MR, Hou PC, Kurz MC, Han JH, Aufderheide TP, et al. Diagnostic accuracy of a bacterial and viral biomarker point-of-care test in the outpatient setting. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2234588. <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.34588>.
- Gunaratnam LC, Robinson JL, Hawkes MT. Systematic review and meta-analysis of diagnostic biomarkers for pediatric pneumonia. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021;10:891–900. <http://dx.doi.org/10.1093/jpids/piab043>.
- Van de Maat J, van de Voort E, Mintegi S, Gervais A, Nieboer D, Moll H, et al. Research in European Pediatric Emergency Medicine study group. Antibiotic prescription for febrile children in European emergency departments: A cross-sectional, observational study. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:382–91. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30672-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30672-8).
- El Feghaly RE, Herigon JC, Kronman MP, Wattles BA, Poole NM, Smith MJ, et al. Sharing Antimicrobial Reports for Pediatric Stewardship Outpatient (SHARPS-OP) Collaborative. Benchmarking of outpatient pediatric antibiotic prescribing:

- Results of a multicenter collaborative. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2023;12:364–71, <http://dx.doi.org/10.1093/jpids/piad039>.
12. Agiro A, Gautam S, Wall E, Hackell J, Helm M, Barron J, et al. Variation in outpatient antibiotic dispensing for respiratory infections in children by clinician specialty and treatment setting. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37:1248–54, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000002004>.
13. Doan Q, Enarson P, Kissoon N, Klassen TP, Johnson DW. Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the Emergency Department. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9:CD006452, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006452.pub4>.
14. Echavarría M, Marcone DN, Querci M, Seoane A, Ypas M, Videla C, et al. Clinical impact of rapid molecular detection of respiratory pathogens in patients with acute respiratory infection. *J Clin Virol.* 2018;108:90–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2018.09.009>.
15. Tan CD, Hagedoorn NN, Dewez JE, Borensztajn DM, von Both U, Carrol ED, et al., PERFORM Consortium. Rapid viral testing and antibiotic prescription in febrile children with respiratory symptoms visiting emergency departments in Europe. *Pediatr Infect Dis J.* 2022;41:39–44, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000003326>.