



Sábado 14 de febrero de 2009

Mesa redonda:

“Enfermedades infecciosas”

Moderadora:

Isabel Mora Gandarillas

CS Infiesto. Asturias.

■ **Enfermedades infecciosas.**

Introducción

Isabel Mora Gandarillas

CS Infiesto. Asturias.

■ **Aportación de los reactantes de fase aguda y los test de diagnóstico rápido en la orientación del niño con fiebre sin focalidad aparente**

Javier Benito Fernández

Jefe del Servicio de Urgencias de Pediatría.

Hospital de Cruces. Baracaldo, Vizcaya.

■ **Control de la tuberculosis infantil desde Atención Primaria**

Jesús Ruiz Contreras

Departamento de Pediatría del Hospital

Universitario 12 de Octubre. Universidad

Complutense de Madrid. Madrid.

Textos disponibles en

www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Benito Fernández J. Aportación de los reactantes de fase aguda y los test de diagnóstico rápido en la orientación del niño con fiebre sin focalidad aparente. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2009. Madrid: Exlibris Ediciones; 2009. p. 81-6.

Aportación de los reactantes de fase aguda y los test de diagnóstico rápido en la orientación del niño con fiebre sin focalidad aparente

Javier Benito Fernández

Jefe del Servicio de Urgencias de Pediatría.

Hospital de Cruces. Baracaldo, Vizcaya.

javier.benitof@osakidetza.net

RESUMEN

Únicamente un pequeño porcentaje de los lactantes con fiebre (2-10%, según las edades) va a presentar una infección bacteriana grave (IBG). El riesgo de bacteriemia oculta (BO) e IBG se correlaciona con la edad, con el estado general, con la magnitud de la fiebre y con la presencia de determinados datos analíticos. Los parámetros analíticos, como el número de leucocitos en sangre periférica, la proteína C reactiva y la procalcitonina se han mostrado como parámetros útiles para el diagnóstico diferencial entre infección viral o bacteriana localizada e IBG, sin embargo su utilidad en el manejo del lactante con sospecha de BO está aún por dilucidar. El test de diagnóstico rápido del virus influenza tiene una alta fiabilidad y es útil en el manejo del lactante con fiebre sin focalidad. La menor probabilidad de presentar BO (alrededor del 1%), en los niños que han recibido las dosis suficientes de vacuna conjugada para *H. influenzae tipo b* y *S. pneumoniae*, y en aquellos que presentan una infección viral documentada, ha llevado a replantearse los esquemas de manejo de estos pacientes, hacia posturas menos intervencionistas.

INTRODUCCIÓN

La fiebre es uno de los motivos de consulta más comunes en los servicios de urgencias pediátricos^{1,2}, en nuestro hospital un 3-4% de las consultas anuales son debidas a la presencia de fiebre sin focalidad (FSF), en niños menores de 3 años de edad^{3,4}. Aproximadamente una tercera parte de estos pacientes consultan con un cuadro de menos de 6 horas de evolución, lo que motiva que los hallazgos en la exploración y en ocasiones pruebas complementarias, sean en muchas ocasiones inespecíficos y poco útiles para identificar la presencia de una infección bacteriana grave (IBG).

Únicamente un pequeño porcentaje de los lactantes con fiebre (2-10%, según las edades) va a presentar IBG. Todas las IBG deben ser diagnosticadas lo más precozmente posible, pero esto es especialmente importante en el caso de la sepsis y meningitis. En otras IBG como la infección del tracto urinario (ITU), bacteriemia oculta (BO), neumonía, celulitis, etc. es posible una segunda oportunidad para el diagnóstico, sin un incremento significativo de las secuelas, siempre y cuando la demora no sea excesiva.

El riesgo de BO e IBG se correlaciona con la edad (mayor riesgo a menor edad) y con el estado general (mayor riesgo si mal estado general). El riesgo de BO e IBG también se correlaciona, aunque con menor fuerza, con la magnitud de la fiebre (mayor riesgo con temperaturas mayores de 39-39,5 °C) y en presencia de determinados datos clínicos y analíticos. No existen dudas de que todo niño con fiebre sin signos localizantes y aspecto tóxico debe ser hospitalizado y tratado con antibióticos, independientemente de la edad. Sin embargo, niños con buen aspecto general, sobre todo lactantes, pueden presentar una BO que derive en un cuadro séptico y/o meningitis.

La mayoría de los estudios de prevalencia de BO realizados antes de la implantación sistemática de la vacuna contra *Haemophilus influenzae* (Hib) establecían un rango entre 3-12% entre los niños menores de 24 meses con fiebre elevada, buen estado general y sin focalidad en la exploración, atribuyendo al neumococo un porcentaje entre 60-85% y al Hib entre 5 y 20%⁵⁻⁷. Con la introducción en 1987 de dicha vacuna se produjo un drástico descenso de la incidencia de IBG por Hib, y con ello la prevalencia global de BO. Los estudios posteriores a dicha vacunación de Bandyopadhyay⁸ (3%), Alpern⁹ (1,9%), o Lee y Harper² (1,57%), entre otros, así lo confirmaron. El segundo hito importante en el descenso de la prevalencia de BO ha sido la introducción de la vacuna conjugada heptavalente neumocócica (PCV-7), a partir del año 2000. En el estudio de Stoll¹⁰, iniciado tan solo año y medio después de la implantación de dicha vacuna, la cifra ha descendido hasta 0,91%. El descenso progresivo de las IBG por neumococo está siendo confirmado por los es-

tudios de seguimiento Kaiser de la PCV-7, publicados por Kaplan y cols.¹¹ y otros posteriores^{12,13}. En nuestro medio, en un reciente estudio realizado en Urgencias de Pediatría del Hospital de Cruces, se ha objetivado un descenso de la incidencia de BO causada por neumococo, en los últimos 5 años, de 1,62 a 0,69%¹⁴.

Capítulo aparte merece la infección urinaria, que continúa siendo la infección bacteriana más frecuente en el lactante, con una incidencia que oscila entre el 5 y 7%. Por este motivo, se debe analizar de forma rutinaria la orina en todo lactante con FSF, especialmente si es niña, tiene menos de 1 año de edad y la temperatura es superior a 39 °C (incidencia 31%).

RENDIMIENTO DEL RECuento LEUCOCITARIO Y LOS REACTANTES DE FASE AGUDA

No existe unanimidad en cuanto al valor predictivo de BO de las diversas pruebas complementarias que se suelen realizar en un lactante febril. El número de leucocitos en sangre periférica habitualmente está elevado en los casos de BO, especialmente si es debida a neumococo. Antes de la implantación de la vacuna PCV-7, la bacteriemia neumocócica oculta estaba presente en el 2-10% de los niños menores de 36 meses con fiebre igual o superior a 39 °C y sin otros síntomas de infección. Según Jaffe y Fleisher¹⁵, la sensibilidad de la leucocitosis para detectar una BO en niños de 3-36 meses con BEG y fiebre > 39 °C es de 92%, con un punto de corte > 10.000/mm³; 65% si es > 15.000/mm³ y de 38% si es > 20.000/mm³. En el estudio de Lee y Harper², los valores de sensibilidad y especificidad para valores de 15.000/mm³ y 18.000/mm³, son de 86% y 77%, y de 64% y 87%, respectivamente. Consideran que, dada la reducción progresiva de la prevalencia de BO, es aceptable perder sensibilidad a costa de una mayor especificidad, por lo que aconsejan utilizar como mejor punto de corte la cifra de 18.000/mm³. Restringiéndonos a las BO por neumococo, Kupperman y cols.¹⁶ encuentran que un 8,2% de los niños con fiebre alta, buen estado general y > 20.000 leucocitos/mm³ la padecerán, y en el reciente estudio de Stoll¹⁰ estiman un valor predictivo positivo

(VPP) para detectar BO de 3,2% si presenta leucocitosis > 15.000, y 7,1% si es > 18.000. Algunos de estos autores refieren que el hallazgo de un recuento de neutrófilos totales > 10.000/mm³ tiene un valor predictivo similar al hallazgo de leucocitosis > 15.000/mm³.

Los valores de leucocitosis no tienen tanta relación con BO por meningococo o salmonella. Asimismo, la leucocitosis pierde valor predictivo cuando se trata de valorar BO en menores de 3 meses, según pone de manifiesto Bonsu¹⁷ en su estudio. Por eso, este grupo propone un árbol de decisión en este grupo de edad para detectar riesgo elevado de BO de acuerdo a 4 criterios: urinoanálisis alterado, número de leucocitos en sangre (más de 20.000/mm³ o menos de 4.100/mm³), temperatura mayor de 39,6 °C y edad menor de 13 días.

La concentración de proteína C reactiva (PCR) se ha mostrado como un valioso parámetro de laboratorio para la evaluación del lactante con sospecha de IBG y BO, con mayor valor predictivo que el recuento de leucocitos y neutrófilos¹⁸. Sin embargo, la suma de la PCR a ambos parámetros, no aporta mayor seguridad diagnóstica¹⁹.

La procalcitonina (PCT), un polipéptido que se eleva rápidamente en sangre (a partir de las 3 horas) en las infecciones bacterianas graves, está cobrando cada vez más importancia en la detección precoz de IBG. Varios estudios²⁰⁻²² han demostrado que la PCT tiene mayor rendimiento como indicador de IBG que la PCR y el recuento de leucocitos. Sin embargo, estos estudios han incluido niños febriles con ITU u otros síntomas focales de infección, por lo que aún se desconoce el rendimiento de la PCT en el diagnóstico de niños con FSF y buen estado general.

TEST DE DETECCIÓN RÁPIDA DE ANTÍGENO DE VIRUS INFLUENZA

La infección por el virus influenza en ocasiones se puede presentar como una fiebre sin foco en lactantes. Este último grupo de niños es el de más complicado manejo en la Urgencia de Pediatría o en los centros de Atención

Primaria, ya que, en muchos casos, habrá que descartar la presencia de una IBG, con la práctica de pruebas complementarias, incluso la hospitalización y antibioterapia empírica.

Si podemos demostrar la presencia de una infección viral en un niño con fiebre, la posibilidad de que tenga simultáneamente una IBG es mínima, menor al 0,1%²³. Hoy en día existe la posibilidad de hacer un diagnóstico más rápido mediante los test rápidos para la detección de antígenos virales, entre ellos para la detección del virus influenza A y B. Se han publicado varios trabajos valorando la sensibilidad y especificidad de estos test, comprobando su alta fiabilidad²⁴⁻²⁶. Además muchos de ellos, entre los que figura un estudio realizado en nuestro Servicio de Urgencias²⁷, destacan que, cuando se tiene un test rápido positivo para el virus influenza, el número de pruebas analíticas, uso de antibiótico e ingresos es menor. Además, en nuestra experiencia, encontramos hallazgos similares en el subgrupo de niños con edades comprendidas entre 0 y 3 meses, que constituyen el grupo con más posibilidades de tener una IBG. Estos resultados tienen importancia tanto en beneficio del niño, al evitar extracciones y radiación innecesarias, como desde el punto de vista económico al reducir el gasto con un menor número de pruebas realizadas, menor número de ingresos y toma de antibióticos.

PROTOS DE MANEJO DEL LACTANTE CON FIEBRE SIN FOCO

La literatura médica ha recogido numerosas publicaciones y aportaciones científicas sobre este tema en los últimos 40-50 años. En 1993 se publican (simultáneamente en *Pediatrics* y *Annals of Emergency Medicine*) unas guías de tratamiento de la FSF en niños menores de 3 años de edad que, hasta hace muy poco tiempo, han constituido la base de todos los protocolos desarrollados para el manejo de la misma²⁸. La menor probabilidad de presentar BO (alrededor del 1%), en los niños que han recibido las dosis suficientes de vacuna conjugada para *H. influenzae* tipo b y *S. pneumoniae* (al menos 2 dosis en la primovacuna del primer año de vida) y en aquellos que presentan una infección viral documen-

tada (incidencia BO < 1%), así como una mayor preocupación por los costes y complicaciones de los test diagnósticos y el tratamiento antibiótico empírico, han llevado a replantearse los esquemas de manejo de estos pacientes²⁹⁻³².

- **Lactante menor de 1 mes:** el manejo de lactantes menores de 1 mes debe ser siempre agresivo, independientemente del estado general. Se proponen estudios diagnósticos extensos, hemograma, orina, punción lumbar y cultivos en función de la disponibilidad y el estado del lactante, y tratamiento antibiótico empírico siempre. Sin embargo, algunos autores defienden un manejo más conservador en los niños de más de 2 semanas de vida, aproximándolo al de los lactantes de 1 a 3 meses de edad.
- El manejo de lactantes y niños de cualquier edad con **mal estado general** debe ser igual que en el apartado anterior; con uso extenso de estudios diagnósticos, tratamiento antibiótico empírico y medidas de soporte general.
- **Lactantes de 1 a 3 meses:** en los lactantes de 1 a 3 meses de edad se continúa recomendando la práctica de estudios complementarios, pero no LCR de manera rutinaria (siempre, si se inicia antibioterapia empírica), potenciando el manejo ambulatorio en los niños que reúnan los criterios clínicos y analíticos de bajo riesgo: previamente sano; buen estado general; ausencia de hallazgos patológicos en la exploración; edad mayor de 15 días; cifra de leucocitos entre 5.000-15.000/mm³; cifra de neutrófilos inmaduros por debajo de 1.500, relación neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales < 0,12 en el primer mes de vida y < 0,2 en el segundo y tercero; < 10 leucocitos en el sedimento urinario; y reactivos de fase aguda dentro de límites normales: proteína-C-reactiva < 3 mg/dl y procalcitonina < 0,5 ng/ml. En los lactantes con edad comprendida entre 2 y 4 semanas de vida, con criterios de bajo riesgo, aunque el manejo puede ser ambu-

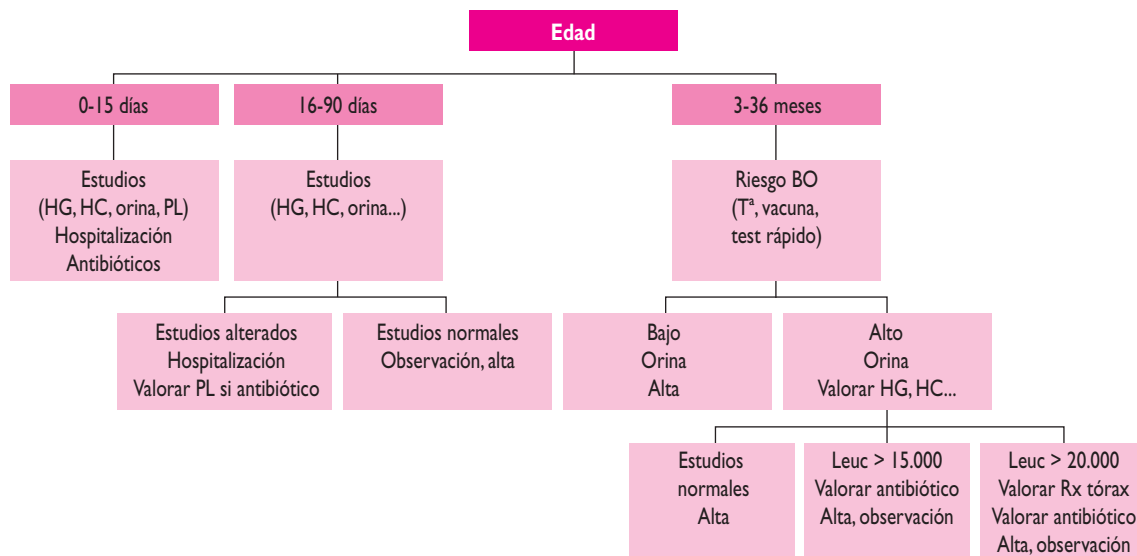
latorio, se recomienda observación hospitalaria sin antibióticos, al menos 12-24 horas.

- **Lactantes de 3 a 36 meses:** el manejo de los lactantes y niños de 3 a 36 meses de edad incluye una evaluación clínica detallada y estudios complementarios en los casos de fiebre de alto grado (> 39 °C). A partir de estos datos, fundamentalmente la cifra y recuento de leucocitos, además de la toma de muestra para hemocultivo, las opciones incluyen ingreso para observación con/sin tratamiento antibiótico empírico y observación domiciliaria con/sin tratamiento antibiótico empírico. En definitiva se recomienda la observación y/o la instauración de tratamiento antibiótico empírico si el recuento de leucocitos es superior o igual a 15.000/mm³ o la cifra de neutrófilos superior o igual a 10.000/mm³. Con la introducción de la vacuna neumocócica, en los niños de 3 a 6 meses no se introducirían cambios, al no haber completado esta vacunación, pero en los mayores de esta edad, se contempla la posibilidad de obviar la práctica de exámenes complementarios, en el caso de que haya recibido tres dosis en la primovacunación del primer año, o las dosis correspondientes a su edad, si la vacunación se inició más tarde.

En cuanto a los test de diagnóstico rápido, como ya se ha comentado, existen diversos estudios que han demostrado que introducir el test rápido de gripe en los esquemas de manejo del niño con fiebre, reduce de forma significativa la realización de estudios, tratamientos y hospitalizaciones, sin complicaciones añadidas. Por este motivo se propone que:

- En el lactante menor de 3 meses de edad con FSF, este test, además del VSR, puede incluirse dentro de la batería de pruebas complementarias que se practican habitualmente, tomando una actitud menos intervencionista, con menos antibioterapia y hospitalizaciones, en aquellos niños con resultados positivos de estos test.

Figura 1. Esquema de manejo del lactante con FSF y buen estado general



- En los lactantes con edades comprendidas entre 3 y 36 meses que presentan FSF, en los que el pediatra considere *a priori* que hay que realizar pruebas complementarias ($T^a > 39-40\text{ }^\circ\text{C}$), previamente se podría realizar el test de influenza y si el resultado es positivo, obviar estas pruebas.

COMENTARIO FINAL

La presencia de una infección vírica documentada y presentar una cobertura vacunal completa contra los patógenos bacterianos más comunes, disminuye de forma

significativa la posibilidad de presentar una BO y por lo tanto IBG. Por este motivo, en nuestro medio, en los lactantes con fiebre, buen estado general y sin un origen claro de la infección, es el momento de tomar las siguientes decisiones: realizar pruebas complementarias; prescribir antibióticos de forma empírica; hospitalizar; –debe considerarse el estado vacunal en relación a *Haemophilus influenzae* y neumococo–. Además, durante las epidemias anuales de VSR y sobre todo influenza, debe valorarse la inclusión de los test de diagnóstico rápido de estas enfermedades, en los esquemas de manejo de estos pacientes.

Bibliografía

1. Slater M, Krug SE. Evaluation of the infant with fever source: an evidence based approach. *Emerg Med Clin North Am.* 1999;17:97-126.
2. Lee GM, Harper MB. Risk of bacteremia for febrile young children in the post-Haemophilus influenzae type b era. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998;152:624-8.
3. Mintegi S, Benito J, García S, Corrales A, Bartolomé MJ, Trebolazabala N. Demanda y asistencia en un servicio de urgencias hospitalario. *An Pediatr (Barc).* 2004;61:156-61.
4. Mintegi S, González M, Pérez A, Pijoán JI, Capapé S, Benito J. Lactante de 3-24 meses con fiebre sin foco en urgencias: características, tratamiento y evolución posterior. *An Pediatr (Barc).* 2005;62:522-8.
5. Waskerwitz S, Berkelhammer JE. Outpatient bacteremia: clinical findings in children under two years with initial temperatures of 39.5 °C or higher. *J Pediatr.* 1981;99:231-3.
6. McCarthy PL, Jekel JF, Stashwick CA, Spiesel SZ, Dolan TF Jr. History and observation variables in assessing febrile children. *Pediatrics.* 1980;65:1090-5.
7. Jaffe DM, Fleisher GR. Temperature and total white blood cell count as indicators of bacteremia. *Pediatrics.* 1991;87:670-4.
8. Bandyopadhyay S, Bergholte J, Blackwell CD, Friedlander JR,

- Hennes H. Risk of serious bacterial infection in children with fever without a source in the post-Haemophilus influenzae era when antibiotics are reserved for culture-proven bacteremia. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:512-7.
9. Alpern ER, Alessandrini EA, Bell LM, Shaw KN, McGowan KL. Occult bacteremia from a pediatric emergency department: current prevalence, time to detection, and outcome. *Pediatrics.* 2000;106:505-11.
 10. Stoll ML, Rubin LG. Incidence of occult bacteremia among highly febrile young children in the era of the pneumococcal conjugate vaccine: a study from a Children's Hospital Emergency Department and Urgent Care Center. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:671-5.
 11. Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, Tan TQ, et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics.* 2004;113:443-9.
 12. Herz AM, Greenhow TL, Alcantara J, Hansen J, Baxter RP, Black SB, et al. Changing epidemiology of outpatient bacteremia in 3 to 36 month-old children after the introduction of the heptavalent-conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:293-300.
 13. Carstairs KL, Tanen DA, Johnson AS, Kailles SB, Riffenburgh RH. Pneumococcal bacteremia in febrile infants presenting to the emergency department before and after the introduction of the heptavalent pneumococcal vaccine. *Ann Emerg Med.* 2007;49:772-7.
 14. Benito-Fernández J, Raso SM, Pocheville-Gurutzeta I, Sánchez Etxaniz J, Azcunaga-Santibañez B, Capapé-Zache S. Pneumococcal bacteremia among infants with fever without known source before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the Basque Country of Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:667-71.
 15. Kupperman N, Fleisher GR, Jaffe DM. Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children. *Ann Emerg Med.* 1998;31:679-87.
 16. Kupperman N. Occult bacteremia in young febrile children. *Pediatr Clin North Am.* 1999;46:1073-109.
 17. Bonsu BK, Chb M, Harper MB. Identifying febrile young infants with bacteremia: is the peripheral white blood cell count an accurate screen? *Ann Emerg Med.* 2003;42:216-25.
 18. Pulliam PN, Attia MW, Cronan KM. C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics.* 2001;108:1275-9.
 19. Isaacman DJ, Burke BL. Utility of the serum C-reactive protein for detection of occult bacterial infection in children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:905-9.
 20. Casado-Flores J, Blanco-Quirós A, Asensio J, Arranz E, Garrote JA, Nieto M. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: a comparison with C-reactive protein and neutrophil count. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4:190-5.
 21. Fernández López A, Luaces Cubells C, García García JJ, Fernández Pou J; Spanish Society of Pediatric Emergencies. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and the utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Inf Dis Jn.* 2003;22:895-903.
 22. Galetto-Lacour A, Zamora S, Gervais A. Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics.* 2003;112:1054-60.
 23. Smitherman HF, Caviness AC, Macías CG. Retrospective review of serious bacterial infections in infants who are 0 to 36 months of age and have influenza A infection. *Pediatrics.* 2005;115:710-8.
 24. Uyeki TM. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:164-77.
 25. Sharma V, Dowd MD, Slaughter AJ, Simon SD. Effect of rapid diagnosis of influenza virus type A on the emergency department management of febrile infants and toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:41-3.
 26. Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, Klasner AE, Kimberlin DW. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics.* 2003;112:363-7.
 27. Benito Fernández J, Vázquez Ronco MA, Morteruel Aizkuren E, Mintegui Raso S, Sánchez Etxaniz J, Fernández Landaluce A. Impact of rapid viral testing for influenza A and B viruses on management of febrile infants without signs of focal infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:1153-7.
 28. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken GH, Powell KR, et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Ann Emerg Med.* 1993;22:1198-210.
 29. Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R; Bacterial Meningitis Study Group of the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Children with bacterial meningitis presenting to the emergency department during the pneumococcal conjugate vaccine era. *Acad Emerg Med.* 2008;15:522-8.
 30. American College of Emergency Physicians Clinical Policies Committee; American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee on Pediatric Fever. Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever. *Ann Emerg Med.* 2003;42:530-45.
 31. Baraff LJ. Editorial: Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever. *An Emerg Med.* 2003;42:546-9.
 32. Mintegi S, Benito J, González M, Astobiza E, Sánchez J, Santiago M. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine in the management of highly febrile children aged 6 to 24 months in an emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2006;22:566-9.