

Síndrome febril sin foco y sospecha de infección bacteriana en niños entre 6 semanas y 36 meses

XIMENA IBARRA G.¹, TAMARA VIVIANI S.^{2,3}, ANA MARÍA PEÑA D.^{2,3}, JAIME CERDA L.⁴

1. Residente Programa de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Departamento de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.
3. Unidad de Infectología Pediátrica, Hospital Dr. Sótero del Río.
4. Departamento de Salud Pública, Pontificia Universidad Católica de Chile.

ABSTRACT

Clinical presentation of Febrile Syndrome Without Apparent Focus and bacterial infection suspicion in children between 6 weeks and 36 months-old

Background: Unknown fever (UF) is a frequent pathology in children and its main etiology are viral infections. The identification of bacterial infection with antibiotics requirements is still on debate. **Objective:** Determine the characteristics of patients with suspicion of an invasive bacterial infection (IBI) and evaluate the contribution of C reactive protein (CRP) and leukocytes with absolute neutrophyl count (ANC). **Method:** Prospective-descriptive study of 640 patients between 6 weeks and 36 months-old, with UF and IBI suspicion, admitted in Infectology from the Emergency Room of Hospital Sótero del Río between 2005 - 2007. **Results:** 53,7% of cases had a confirmed IBI, most commonly urinary tract infection (80,17%). A significantly difference was found between CRP, leukocytes and ANC, but the Roc curve did not show a relevant difference. It was not possible to determine a specific level of CRP, leukocytes and ANC for a better IBI discrimination.

(**Key words:** Febrile syndrome, fever, antibiotics, CRP, ANC, urinary tract infection).

Rev Chil Pediatr 2008; 79 (4): 388-392

RESUMEN

Introducción: El síndrome febril sin foco (SFSF) es una patología frecuente en niños, su principal causa son infecciones virales. La identificación de los pacientes que requieren antibióticos, sigue siendo un tema de debate. **Objetivo:** Evaluar parámetros clínicos y de laboratorio y su utilidad para la decisión de indicación de antibiótico en niños de 6 semanas a 3 años que consultan al servicio de urgencia y su diagnóstico es un SFSF con sospecha de infección bacteriana. **Pacientes y Métodos:** Estudio descriptivo prospectivo realizado en 640 pacientes entre 6 semanas y 36 meses de edad, hospitalizados o derivados a infectología desde la urgencia del Hospital Dr. Sótero del Río, en quienes se sospechó IBI, durante los años

Trabajo recibido el 14 de marzo de 2008, aceptado para publicación el 01 de julio de 2008.

Correspondencia a:
Ximena Ibarra G.
E-mail: Ximeibarra@gmail.com

2005 a 2007. **Resultados:** Se confirmó IBI en 53,7% de los pacientes, siendo la localización más frecuente la vía urinaria (80,17%), bacteriemia (9%) y neumonía (8,75%). Hubo diferencia estadísticamente significativa entre el promedio de PCR, RAN y leucocitos entre los pacientes con IBI confirmadas y el resto, sin embargo, en las curvas de ROC estas diferencias no son relevantes. **Conclusión:** En los pacientes con SFSF y sospecha de IBI la principal causa es la ITU. No fue posible determinar un punto de corte de PCR, RAN o leucocitos para este grupo de pacientes, pues la curva de ROC no resultó significativa.

(**Palabras clave:** Síndrome febril, fiebre, antibiótico, PCR, RAN, infección urinaria).
Rev Chil Pediatr 2008; 79 (4): 388-392

Introducción

En pediatría, la fiebre es un motivo de consulta frecuente que representa aproximadamente un 20% del total de visitas al Servicio de Urgencia^{1,2}. Dentro de estas consultas, existe un grupo de pacientes en los que el examen físico no permitirá definir la causa de la fiebre, lo que se ha denominado como síndrome febril sin foco (SFSF)¹⁻⁴, el que cobra mayor importancia en los menores de 36 meses, quienes pueden presentar infecciones bacterianas invasoras (IBI)⁴⁻⁶ que requieren de una pronta identificación y tratamiento. La IBI más frecuente es la infección urinaria (ITU), seguida por bacteriemias ocultas, neumonías, meningitis bacterianas, entre otras^{1,2}.

Aunque cerca de 70% de los SFSF, se debe a infecciones virales autolimitadas¹⁻³ y el riesgo de complicaciones serias es bajo, en la práctica el uso de antibióticos es muy frecuente y recomendado.

Durante los últimos años ha existido un esfuerzo importante para definir características clínicas y alteraciones de laboratorio que permitan determinar grupos de mayor riesgo de presentar IBI en menores de 36 meses y de este modo focalizar el uso de antibióticos. Los principales marcadores de laboratorio descritos y utilizados han sido: leucocitos, recuento absoluto de neutrófilos (RAN), proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina⁷⁻¹⁰.

Existen escasos reportes en relación a este tema en la literatura nacional¹, lo que motivó la realización de este estudio, donde se utilizan parámetros clínicos y de laboratorio específicos para seleccionar un grupo de mayor riesgo de presentar IBI.

El objetivo de este trabajo, es describir las

características biodemográficas, clínicas y de laboratorio en pacientes con SFSF y sospecha de IBI que consultaron al Servicio de Urgencia del Hospital Dr. Sótero del Río. Además, se evaluará la utilidad de los parámetros usados para seleccionar al grupo con sospecha de IBI y la posibilidad de determinar un punto corte en PCR, RAN y leucocitos que optimice la pesquisa de IBI.

Pacientes y Método

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo en pacientes entre 6 semanas y 36 meses de edad que consultaron por fiebre sin foco al Servicio de Urgencia del Hospital Dr. Sótero del Río. Los pacientes seleccionados para el estudio, fueron aquellos en los que se sospechó IBI y que fueron hospitalizados o derivados al servicio de Infectología Infantil, durante el período comprendido entre el 01/01/2005 y el 31/12/2007. Criterios de exclusión fueron pacientes inmunodeprimidos y pacientes en los que se detectó inmunofluorescencia directa positiva para virus respiratorios en el servicio de urgencia. Se consideró fiebre una toma de temperatura rectal mayor o igual a 38 °C. Criterios de inclusión (sospecha IBI): aspecto clínico tóxico (mal estado general, perfusión alterada), sedimento urinario alterado (más de 10 leucocitos por campo y/o bacterias presentes), leucocitos mayores a 15 000 cel/mm³ o < 25 000 cel/mm³ en el hemograma y PCR mayor a 50 mg/L³.

Los pacientes seleccionados fueron hospitalizados o derivados a la unidad de infectología desde el Servicio de Urgencia de este centro, donde se decidió el inicio o mantención del tratamiento antibiótico.

Se registraron datos como edad, género, días de fiebre, temperatura máxima alcanzada, presencia de irritabilidad, letargo y rechazo alimentario (según percepción del tutor), vómitos (1 o más) y convulsiones. A todos los pacientes se les realizó hemograma, PCR, sedimento urinario, urocultivo, hemocultivo y radiografía de tórax. Se registró número de leucocitos, RAN, plaquetas, PCR, sedimento urinario, cultivos en sangre automatizado, cultivo de orina y radiografía de tórax. Según los casos se dispuso de estudio de líquido cefalorraquídeo, inmunofluorescencia para virus respiratorios (cuando persistía la sospecha clínica, aún con inmunofluorescencia inicial negativa) y PCR universal para enterovirus.

Se utilizaron las siguientes definiciones:

- IBI confirmada: Cultivo con crecimiento de agente bacteriano (ITU, bacteriemia, meningitis) o radiografía de tórax con foco de condensación.
- IBI probable: Buen aspecto general, PCR > 90 mg/L, cultivos negativos y radiografía de tórax sin foco de condensación.
- Infección viral comprobada: inmunofluorescencia para virus respiratorio o PCR universal de enterovirus positiva.
- Infección viral probable: buen aspecto general, fiebre autolimitada sin uso de antibióticos o con menos de 24 horas de tratamiento y PCR < 90 mg/L).

Las variables biodemográficas, son presentadas en promedios con desviaciones estándar. El análisis de variables se realizó con χ^2 y test de t de Student.

Para la determinación de utilidad y puntos cortes de valores de PCR, leucocitos y RAN se implementó una curva de ROC. Se compararon los parámetros de laboratorio (PCR, RAN

y leucocitosis) de los pacientes con IBI confirmadas con los parámetros del resto de los pacientes.

Resultados

Durante el período en que se realizó el estudio consultaron 207 884 pacientes en el Servicio de Urgencia. El motivo de consulta fue la fiebre en 41 576 casos (19,9%).

Ingresaron al estudio 640 pacientes con SFSF y sospecha de IBI. Los datos biodemográficos de los pacientes se describen en la tabla 1.

En 53,7% (n = 343) de los pacientes se confirmó una IBI. Según la clasificación realizada en este trabajo se obtienen los resultados descritos en la tabla 2.

En las ITU el microorganismo más frecuente fue la *E. coli* (92,7%) y luego *Klebsiella* sp (4%). En las bacteriemias ocultas el *Streptococcus pneumoniae* fue el agente recuperado en 86% de los hemocultivos positivos. De las infecciones virales confirmadas el agente más frecuente es adenovirus.

La presencia de vómitos y rechazo alimentario resultaron estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en los pacientes con IBI comprobada comparados con los pacientes sin patología bacteriana confirmada (tabla 3). Al analizar

Tabla 2. Clasificación por etiologías de las patologías en niños con sospecha de IBI

	n pacientes	%
IBI comprobada	343	53,7
- ITU	275	80,17
- Bacteriemia	31	9
- Neumonías	30	8,75
- Otros	7	2
IBI no comprobada	132	20,6
Infección viral comprobada	45	7,0
- Adenovirus	17	37,7
- Enterovirus	5	11,1
- Otros	23	51,1
Infección viral no comprobada	105	16,4
Otros	15	2,3
- Reacción medicamentosa	6	40
- Kawasaki	1	6

Tabla 1. Características generales de pacientes seleccionados

	Promedio \pm desviación estándar
Edad (meses)	10,64 \pm 7,2
Temperatura máxima (°C)	39,66 \pm 1,6
Días de fiebre	2,73 \pm 1,5
Género femenino-masculino	53,3% - 46,7%

Tabla 3. Signos y síntomas analizados entre IBI confirmada y el resto de los pacientes

Signos y/o síntomas	Valor p
Irritabilidad	0,161
Rechazo alimentario	0,019
Lesión piel	0,127
Letargo	0,598
Vómitos	0,004
Convulsiones	0,374

Tabla 4. Comparación entre IBI confirmada y el resto de los pacientes seleccionados

		Promedio ± desviación standar	t de Student
PCR	IBI conf	120,35 ± 90,15 mg/L	p < 0,001
	Otros	84,66 ± 74,86 mg/L	
Leucocitos	IBI conf	19 555,28 ± 7 739,94 cel/mm ³	p < 0,001
	Otros	15 182,22 ± 7 649,10 cel/mm ³	
RAN	IBI conf	13 103,90 ± 9 754,89 cel/mm ³	p < 0,001
	Otros	10 590,94 ± 7 101,30 cel/mm ³	

IBI conf = infección bacteriana confirmada

Otros = pacientes con sospecha inicial de IBI, pero sin confirmación

con χ^2 se obtiene que el riesgo de presentar IBI confirmada es 1,61 (IC 95% 1,05-2,03) veces mayor en pacientes con vómitos y 1,46 (IC 95% 1,14-2,26) veces mayor en pacientes con rechazo alimentario.

Se compararon los valores promedio de PCR, leucocitos y RAN entre el grupo de IBI confirmada y el resto. Se obtuvo un resultado estadísticamente significativo para los tres parámetros (tabla 4).

Al realizar la curva de ROC considerando la PCR, leucocitos y RAN entre los pacientes con IBI confirmadas y los pacientes con IBI no comprobada, se obtiene un área bajo la curva de 0,617 (IC95% 0,573-0,661), 0,620 (IC95% 0,575-0,665) y 0,615 (IC95% 0,570-0,660) respectivamente.

Discusión

Para el análisis de los datos, es necesario recordar, que se analizaron pacientes con sospecha de IBI (no a todos los pacientes con SFSF), esto explica el alto porcentaje de IBI detectadas de 53,7%, gracias a la utilización de los criterios de inclusión. Pulliam et al en 2001³, ya describían la utilidad de la PCR para definir los grupos de riesgo de presentar o no IBI, con PCR menores a 50 mg/L con un likelihood ratio (LR) de 0,087 con una probabilidad post test de < 1,9% se puede "descartar" la presencia de IBI, por el contrario PCR > 90 mg/L aumenta el riesgo de IBI, con un LR 9,0. Al utilizar las características clínicas como aspecto tóxico y

exámenes de laboratorio alterados como leucocitos mayores a 15 000 cel/mm³ y/o PCR > 50 mg/L y sedimento urinario alterado^{1,3}, se pesquisa un grupo de pacientes con riesgo de IBI en los que se comprobó 53,7%. Distinto a otros estudios donde se incluye a todos los pacientes con SFSF y el porcentaje de IBI confirmadas es 13,5%¹.

Se confirma la relevancia de las infecciones urinarias, como primera causa de IBI comprobada. Las bacteriemias ocultas, representan un 9% de las IBI, con el *Streptococcus pneumoniae* como principal agente patógeno, lo que está descrito y es esperable en la era post vacuna *Haemophilus influenzae*¹.

De los pacientes en que no se confirmó IBI, 23,45% fue tratado con antibióticos por presentar alteraciones de laboratorio o clínicas, aunque no se confirmó patología bacteriana. Por otro lado, 27,55% de los casos, no recibieron terapia antibiótica o se logró suspender precozmente, observando de cerca la evolución clínica y la identificación más tardía de patógenos virales de difícil determinación con métodos tradicionales, como el adenovirus.

Dentro de las características clínicas con significación estadística, los dos elementos relacionados con IBI confirmada son la presencia de vómitos y/o rechazo alimentario. Estos signos podrían ser utilizados como un elemento más a favor del diagnóstico de IBI en niños en los cuales el médico tenga sospechas.

Del análisis de recuento de leucocitos, PCR y RAN en este grupo sospechoso de IBI, se obtienen resultados estadísticamente significa-

tivos al comparar las infecciones bacterianas confirmadas con el resto del grupo de pacientes con sospecha de IBI inicial, con una $p < 0,001$ para los tres parámetros. Sin embargo, al realizar las curvas de ROC respectivas, el área bajo la curva es menor al 75%, lo que no hace recomendable su uso en la práctica clínica habitual¹⁵.

Los pacientes con SFSF, mal aspecto general, vómitos y/o rechazo alimentario son un grupo en que se debe sospechar IBI. Por otra parte, exámenes de laboratorio como leucocitos, PCR y RAN son elementos útiles para mejorar la pesquisa de IBI, pero no deben ser utilizados como instrumentos únicos al momento de tomar la decisión de iniciar terapia antibiótica.

En resumen, no es posible determinar por PCR, RAN o leucocitos si un paciente presenta una IBI o no. Se requiere del juicio médico para el análisis de los exámenes y el estado clínico del paciente para determinar la conducta final. Los exámenes de laboratorio no pueden convertirse en la única herramienta para el inicio de terapia antibiótica.

Por la gran prevalencia de ITU en el SFSF, es recomendable, realizar inicialmente análisis de orina y luego determinar necesidad de medir PCR, leucocitos y eventuales cultivos o radiografías.

Referencias

- 1.- Brockmann P, Ibarra X, Silva I, et al: Etiología del síndrome febril agudo sin foco en niños bajo 36 meses de edad que consultan a un servicio de urgencia. *Rev Chil Infectol* 2007; 24 (1): 33-9.
- 2.- Bonsu BK, Harper MB: Identifying febrile young infants with bacteremia: is the peripheral blood cell count an accurate screen? *Ann Emerg Med* 2003; 42: 216-25.
- 3.- Pulliam PN, Attia MW, Kronan KM: C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics* 2001; 108: 1275 - 9.
- 4.- Ruvinsky R, Gentile A, Regueira M: Infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae*: Estudio epidemiológico e importancia del desarrollo de un sistema de vigilancia. *Rev Chil Pediatr* 2004; 75: 77-9.
- 5.- Bandyopadhyay S, Bergholte J, Blackwell CD, Friedlander JR, Hemes 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
- 6.- Andreola B, Bressan S, Callegaro S: Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26 (8): 672-7.
- 7.- Fernández López A, Luaces Cubells C, García García JJ, Fernández Pou J: Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(10): 895-903.
- 8.- Prat C, Domínguez J, Rodrigo C, et al: Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in children with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22 (11): 963-8.
- 9.- Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L: Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26 (8): 672-7.
- 10.- Bleeker SE, Derksen-Lubsen G, Grobbee DE, Donders AR, Moons KG, Moll HA: Validating and updating a prediction rule for serious bacterial infection in patients with fever without source. *Acta Paediatr* 2007; 96 (1):100-4.
- 11.- Massin MM, Montesanti J, Lepage P: Management of fever without source in young children presenting to an emergency room. *Acta Paediatr* 2006; 95 (11): 1446-50.
- 12.- Mintegi Raso S, González Balenciaga M, Pérez Fernández A, Pijoán Zubizarreta JI, Capapé Zache S, Benito Fernández J: Infants aged 3-24 months with fever without source in the emergency room: characteristics, management and outcome. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62 (6): 522-8.
- 13.- Ingarfield SL, Celenza A, Jacobs IG, Riley TV: Outcomes in patients with an emergency department diagnosis of fever of unknown origin. *Emerg Med Australas* 2007; 19 (2): 105-12.
- 14.- Carroll AE, Silverstein M, Pulliam PN, Attia M W, Cronan KM: C-Reactive Protein? *Pediatrics* 2002; 110: 422.
- 15.- Fan J MD, Upadhye S MD, MSC, Worster A MD, MSC: Understanding receiver operating characteristic (ROC) curves. *Can J Emerg Med* 2006; 8 (1): 19-20.