



EDITORIAL

## Fiebre sin foco en lactantes menores de 3 meses. ¿Qué hay de nuevo?



### Fever without source in infants less than 3 months of age. What's new?

Cristina Calvo<sup>a,\*</sup> y María de Ceano-Vivas<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Pediatría Hospitalaria, Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Hospital Infantil La Paz (IdiPaz), Red de Investigación Traslacional en Infectología Pediátrica (RITIP), Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Urgencias Pediátricas, Hospital Infantil La Paz, Madrid, España

Disponible en Internet el 31 de marzo de 2017

Enfrentarse a un lactante febril menor de 3 meses sigue siendo un reto. El principal problema supone reconocer cuando nos encontramos ante una infección potencialmente grave. En los últimos años, están cambiando tanto la etiología de las infecciones graves, como las herramientas con las que contamos y vamos a contar para acercarnos al diagnóstico etiológico.

Respecto a la etiología bacteriana de las infecciones en lactantes pequeños, 2 hechos han modificado la situación en los últimos años en nuestro país. El primero de ellos es la política de prevención de la sepsis neonatal precoz adoptada por los obstetras, que ha dado lugar a una disminución clara de las infecciones por *Streptococcus agalactiae*. No está tan claro, no obstante, que haya disminuido de igual manera la sepsis neonatal tardía, por lo que debemos seguir teniendo en mente estas infecciones por encima de la semana de vida<sup>1</sup>. Por otro lado, la vacunación antineumocócica casi generalizada en nuestro país, ha dado lugar a una franca disminución de la enfermedad invasora causada por *Streptococcus pneumoniae* en todos los grupos de edad. De la Torre et al.<sup>2</sup> confirman en su trabajo este cambio de tendencia en la etiología de la infección bacteriana en los lactantes pequeños y remarcan la importancia que

cobra *Escherichia coli* como primer agente implicado en las infecciones bacterianas graves a esta edad y, por tanto, del despistaje de la infección urinaria como principal cuadro clínico, del mismo modo que se ha visto en otros países<sup>3</sup>.

Pero al margen de las infecciones bacterianas, los virus, grandes olvidados en nuestros pacientes, están emergiendo como agentes causales de cuadros graves en este grupo de edad. Por un lado, y sobre todo basados en la literatura americana, tenemos la infección por herpes simple, que por su gravedad y por la existencia de un tratamiento eficaz, el aciclovir, debe ser tenida en cuenta sobre todo en el primer mes de vida. Mientras que en EE. UU. tienen 33 casos/100.000 nacidos vivos, en algunos países de nuestro entorno, como el Reino Unido, la incidencia es de 1,65 casos/100.000 nacidos. En nuestro país no tenemos datos acerca de la incidencia de infecciones por herpes en el periodo neonatal. Esto conlleva que no tengamos una política clara de si es o no necesario realizar una cobertura empírica de las infecciones herpéticas en los más pequeños con cuadros de sepsis y pone de manifiesto la necesidad de que se realicen estudios en este sentido. De la Torre et al.<sup>2</sup> encuentran solo 3 de 3.400 niños evaluados con infecciones por herpes (0,08%), si bien no se diseñó con el propósito de estudiar la incidencia de infecciones herpéticas y los resultados deben ser tomados con cautela. El otro grupo de virus implicado en cuadros graves en esta edad es el de los enterovirus y parechovirus; en especial, estos últimos. El parechovirus humano, fundamentalmente el tipo 3, se está mostrando como un agente

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [ccalvorey@ono.com](mailto:ccalvorey@ono.com), [ccalvorey@gmail.com](mailto:ccalvorey@gmail.com) (C. Calvo).

causal relativamente frecuente de fiebre sin foco y sepsis en niños pequeños, generalmente menores de 2 meses<sup>4</sup>, que a menudo precisan ingreso en unidades de cuidados intensivos. Aunque la evolución a corto plazo del cuadro es buena, generalmente en pocas horas, dado que el diagnóstico virológico específico está poco implantado en nuestros hospitales, estos niños son tratados como si presentaran una sepsis bacteriana, con antibioterapia de amplio espectro y con ingresos a menudo prolongados. Tanto enterovirus como parechovirus se detectan en líquido cefalorraquídeo (LCR), pero también es posible identificarlos en suero, heces o frotis faríngeo, mediante reacción en cadena de polimerasa. Es característica de la infección por parechovirus la ausencia de pleocitosis, a pesar de la identificación del virus en LCR.

Todo lo anteriormente mencionado nos lleva a replantearnos el estudio etiológico en nuestros lactantes con fiebre sin foco. La necesidad o no de realizar punción lumbar y en qué casos es objeto de debate. La importancia de descartar la infección urinaria parece incuestionable, dado que es el foco bacteriano más frecuente en nuestro medio. Y la realización de técnicas moleculares para el diagnóstico virológico rápido de infecciones por virus herpes, enterovirus y parechovirus es, sin duda, una herramienta inestimable en el estudio de la fiebre sin foco y la sospecha de sepsis a esta edad. Su incorporación rutinaria a los laboratorios de microbiología de nuestros hospitales nos permitirá no solo hacer un diagnóstico correcto, sino evitar tratamientos antibióticos innecesarios y hospitalizaciones prolongadas.

Y no se puede terminar esta reflexión sin hablar del futuro que tenemos ya a la vista en la búsqueda de técnicas que nos permitan conocer si estamos ante una infección vírica o bacteriana. Actualmente, ninguno de los marcadores biológicos disponibles, como proteína C reactiva, procalcitonina u otros marcadores menos extendidos, han sido capaces de discriminar las infecciones bacterianas con una adecuada sensibilidad y especificidad. Tampoco los múltiples escores desarrollados combinando datos clínicos y analíticos han solucionado este problema, aunque son de utilidad para el manejo de los pacientes. Por si el tema era poco complejo, se describen cada día con mayor frecuencia la coexistencia de infecciones víricas y bacterianas. Las técnicas de diagnóstico virológico se han desarrollado enormemente y ahora somos capaces de detectar de manera rápida y sencilla, incluso a la cabecera del paciente, o en pocas horas, infecciones por uno o varios virus, sin que esto nos permita a ciencia cierta descartar la presencia de una infección bacteriana, sobre todo si los marcadores clásicos, como la proteína C reactiva, no se encuentran en el rango de la normalidad.

En los últimos años, las investigaciones se centran en los campos de la genómica y la metabolómica, comenzando a barajarse la aplicación de soluciones basadas en la nanotecnología para detectar la respuesta del huésped a la infección y diferenciar si nos encontramos ante una infección vírica o bacteriana. Diversas moléculas y citocinas se encuentran en estudio en estos momentos, o incluso la posibilidad de

disponer de paneles de marcadores simultáneos. Mediante técnicas de transcriptómica, proteómica o perfil metabólico, se está evaluando la diferente respuesta del individuo a la infección que está presentando. El estudio del perfil de expresión que emplea la tecnología de microarrays permite medir simultáneamente el mRNA mensajero de miles de transcripciones. Esto proporciona un método rápido de *screening* de miles de especies moleculares en un solo ensayo. El objetivo sería identificar la expresión genética de determinadas infecciones y no de otras, lo que nos permitiría conocer si la infección subyacente es de etiología viral, bacteriana o incluso mixta.

Estudios de esta índole se están realizando en niños de diferentes edades. Merece la pena comentar el llevado a cabo por el grupo de Ramilo<sup>5</sup>, que emplea esta tecnología para identificar infecciones bacterianas en lactantes menores de 60 días con fiebre. Identificaron la expresión de 66 genes capaces de detectar las infecciones bacterianas con una sensibilidad del 87% y una especificidad del 89%. En niños con bacteriemia, un transcripto de 10 genes presentó una sensibilidad del 94% y una especificidad del 95%, mejorando la rentabilidad de la escala de valoración de Yale Observation Scale. Demostraron también que esta tecnología puede ser empleada con éxito en los servicios de urgencias hospitalarios, con una extracción de sangre de solo 1 ml. Aunque estos estudios tienen limitaciones, y necesitan ser confirmados, el camino que queda por recorrer es cada vez menor y que en un futuro no lejano podremos conocer si nuestro paciente tiene o no una infección bacteriana.

## Bibliografía

1. Juncosa-Morros T, Guardiola-Llobet C, Bosch-Mestres J, Dopico-Ponte E, Sanfeliu-Sala I, Sierra-Soler M, et al. Infecciones neonatales de inicio tardío por *Streptococcus agalactiae* en Barcelona (1996-2010). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:574-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.09.012>
2. De la Torre M, de Lucas N, Velasco R, Gómez B, Mintegi S, Grupo para el estudio del lactante febril de la Red de investigación de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (RISeuP-SPERG). Etiología y evolución de las infecciones potencialmente graves en lactantes menores de 3 meses. *An Pediatr (Barc)*. 2017;87:42-9.
3. Greenhow TL, Hung YY, Herz AM, Losada E, Pantell RH. The changing epidemiology of serious bacterial infections in young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:595-9.
4. Cabrerizo M, Trallero G, Pena MJ, Cilla A, Megias G, Muñoz-Almagro C, et al. Comparison of epidemiology and clinical characteristics of infections by human parechovirus vs. those by enterovirus during the first month of life. *Eur J Pediatr*. 2015;174:1511-6, <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-015-2566-9>
5. Mahajan P, Kuppermann N, Mejias A, Suarez N, Chaussabel D, Casper TC, et al. Association of RNA biosignatures with bacterial infections in febrile infants aged 60 days or younger. *JAMA*. 2016;316:846-57, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.9207>