

Hospital Pediátrico Provincial "Eduardo Agramonte Piña". Camagüey.

BACTERIEMIA OCULTA EN EL NIÑO

Dr. Rainer Paulino Basulto*

** Especialista de I Grado en Pediatría. Máster en Infectología Pediátrica y Enfermedades Tropicales.*

RESUMEN

Estudios clínicos avanzados proponen y prueban múltiples terapéuticas inmunológicas y no inmunológicas dirigidas a interferir citoquinas proinflamatorias y de esta forma modular y disminuir la respuesta inflamatoria del huésped frente a los insultos de origen infeccioso. Sin embargo, estos estudios altamente costosos, olvidan la intervención temprana que puede hacer el médico sobre la primera fase del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y el diagnóstico de los niños con riesgo de bacteriemia oculta. Se revisó información actualizada sobre este novedoso y polémico tema, para recopilar la mayor cantidad de experiencias en expertos del tema y mejorar la calidad de la atención a nuestros enfermos.

DeCS: BACTERIEMIA; NIÑO

INTRODUCCIÓN

La fiebre es una manifestación habitual de diversas enfermedades infecciosas de gravedad variable. La evaluación y el manejo del niño con fiebre, es uno de los desafíos más frecuentes con los que el pediatra se encuentra a diario y si no está acompañada de signos de focalización, es un problema diagnóstico mayor, sobre todo cuando se atienden niños menores de 36 meses de edad. Y es en estos niños con fiebre sin foco aparente, que se plantea la posibilidad de bacteriemia oculta.¹

Se usa el término bacteriemia oculta para indicar la presencia de una bacteria en sangre en un niño febril previamente sano, que luce "bien", y cuyas condiciones clínicas permiten tratarlo en forma ambulatoria en la mayoría de los pacientes. Las infecciones localizadas que suelen acompañarse de bacteriemia (11 % a 1.5 %) como la neumonía, la artritis, las infecciones urinarias y la otitis media, son descartadas.¹⁻³ La frecuencia de esta enfermedad está en el 4 % de los niños con "buen aspecto" que tienen de tres a 36

meses de edad y presentan fiebre 38° C. La elevada incidencia de bacteriemia en los niños febriles de esta edad puede deberse en parte a una maduración inmunitaria insuficiente para la formación de anticuerpos IgG con propiedades opsonizantes contra los antígenos de tipo polisacárido de bacterias encapsuladas.⁴

Con excepción de los lactantes muy pequeños, las infecciones más graves se pueden reconocer mediante una historia clínica muy cuidadosa y un examen clínico. A pesar de ello, un porcentaje pequeño pero significativo de niños con bacteriemia no pueden ser identificados por el examen clínico de rutina. Específicamente, el niño no presenta una infección en tejido blando o una infección local que pudiera asociarse con una bacteriemia, como podría ser una neumonía o una epiglotitis, pero puede tener una infección menor como una otitis media. Aunque solo un 5 % de los niños con fiebre sin foco presenta una bacteriemia oculta, algo más del 50 % de los infantes con bacteriemia oculta proviene del grupo con fiebre sin foco. Al principio se pensó que la bacteriemia oculta era una enfermedad de los pobres, porque fue descrita en hospitales ubicados en el centro de las ciudades, donde se atendían principalmente a pacientes de bajo nivel socioeconómico. Estudios posteriores demostraron que la bacteriemia oculta se produce con la misma frecuencia en las poblaciones de clase media y alta. No existe evidencia de que tenga predilección racial, geográfica o socioeconómica. La frecuencia más elevada de bacteriemia oculta aparece en niños menores de tres años.⁵ Esta revisión hace énfasis en los aspectos controvertidos de su evaluación y manejo, sin incluir la sepsis neonatal.¹

En los años 60 se reportaron algunos casos de bacteriemia oculta en niños, en los cuales se observó un patrón común: fiebre, enfermedad no detectada clínicamente y leucocitosis; en estos tiempos el *Streptococcus pneumoniae* fue aislado en los hemocultivos de estos pacientes.¹ La primera publicación que reportó niños febriles con enfermedad "criptogénica", con causas por neumococo, apareció en 1967, y es en 1970 cuando se introdujo el término bacteriemia oculta en un estudio de 12 pacientes con igual clínica.⁵

La mayoría de los patógenos causantes de bacteriemia oculta en niños son organismos encapsulados, donde predominan el *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b.; esto es particularmente cierto para la bacteriemia oculta, en las cuales el neumococo es siempre el agente causal predominante (70 %), seguido en frecuencia por Hib (20 %), *Salmonella no typhi sp* (5 %) y *Neisseria meningitidis* (5 %).^{1,3,5} La introducción y cumplimiento de la vacuna conjugada anti Hib tiene un gran impacto en el descenso de enfermedades producidas por dichos agentes, el cual incluye las bacteriemias ocultas. En países desarrollados y en la actualidad los agentes causales son poco frecuentes en la enfermedad, en estos países actualmente se considera que el 90 % de las bacteriemias ocultas son causadas por *S. pneumoniae*, 5 % por *Salmonella no thypi sp* y 1 % por *N. meningitidis*.³⁻⁶ Otros agentes etiológicos encontrados aunque menos frecuentes son *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* y *Kingella kingae*.³ En lactantes menores de tres meses de edad los microorganismos responsables de bacteriemia son *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus hemolítico* del grupo B, *Escherichia coli*, *N. meningitidis*, *Enterococos*, *Strep. pneumoniae hib* y *S.aureus*.⁴⁻⁷

Para la evaluación del lactante febril y según las directrices en la práctica clínica, es fundamental realizar una historia clínica detallada y examen físico meticuloso, así como pruebas de laboratorio seleccionadas.

El riesgo de infección se basa en la edad, en el aspecto clínico y en el resultado de las pruebas analíticas. Entre las opciones terapéuticas se incluye la hospitalización, el tratamiento hospitalario con o sin antibióticos y la observación con seguimiento meticuloso.⁸⁻¹²

Todos los niños menores de un mes y los clasificados como bajo riesgo, necesitan evaluarlos como sepsis (hemocultivo, urocultivo, LCR etc.) y hospitalizarlos con dos opciones: tratamiento hospitalario con antibióticos por vía parenteral (ampicilina, asociado a un aminoglicósido) mientras se espera el resultado de los cultivos y la observación en el hospital sin tratamiento en espera del resultado de los cultivos (bajo riesgo).⁸⁻¹²

Los lactantes de un mes a tres meses y los clasificados como bajo riesgo, la probabilidad de enfermedad bacteriana grave es de 0.2 %. Se pueden considerar dos opciones de manejo extrahospitalario: el tratamiento con ceftriaxona por vía i.m. 50 mg/Kg/día como paciente extrahospitalario a la espera del resultado de los cultivos y reevaluación a las 24-48h y la observación como paciente extrahospitalario después de la obtención de urocultivo y reevaluación a las 24-48h.⁸⁻¹²

Los niños sin criterio de bajo riesgo, necesitan ingresar con cultivos de sangre, orina, LCR y tratamiento antibiótico parenteral.^{7,13}

Muchos de los estudios diagnósticos a favor de la evaluación de los niños con fiebre sin foco se dirigen a la exclusión de la presencia de bacteriemia. El fracaso en la detección de niños con bacteriemia los expone a las secuelas potencialmente nocivas de una bacteriemia no diagnosticada y no tratada. Por otra parte, el empleo indiscriminado de pruebas diagnósticas representa para el paciente esfuerzos, gastos y molestias innecesarias. Numerosos estudios sugieren una evaluación cuidadosa del aspecto y de la conducta del niño, para lo que pueden ayudar a seleccionar a un subgrupo de niños que parecen estar bien y cuyo riesgo de bacteriemia o de una enfermedad bacteriana grave es despreciable.^{4, 5,10}

Existen diferentes pruebas de tamizaje indicativas de riesgo de bacteriemia, una de ellas es el conteo total de leucocitos, ésta es la prueba de laboratorio más frecuentemente usada en la evaluación de niños febriles con sospecha de bacteriemia oculta. Un conteo mayor de 15.000 leucocitos/mm³ se acepta generalmente como indicador de un riesgo aumentado de bacteriemia oculta, sin embargo, su sensibilidad es muy variable con un rango de 36 a 96 %, se describe en bacteriemias por neumococo una sensibilidad de 80 %, una especificidad de 69 %, 6 % de valor predictivo positivo y 99.3 % de valor predictivo negativo.^{14,15}; otra de las pruebas aplicables es el conteo absoluto de neutrófilos y bandas (CAN), donde el conteo diferencial de leucocitos se usa como preedictor de infecciones graves en niños e incluye bacteriemias. Un CAN mayor o igual a 10.500/UL debe llamar la atención y se considera una sensibilidad de 82 %, una especificidad de 74 % un valor predictivo positivo de 7.5 % y un valor predictivo negativo de 99.4 % con un riesgo relativo de 12.8 %.^{16,17}

*Strait et al*¹⁶ establecen que en lactantes febriles de 0 a 36 meses el mejor predictor de bacteriemia oculta es la combinación de valores de IL6 y CAN con una sensibilidad de 100 %, especificidad de 78 %, valor predictivo positivo de 10.4 % y valor predictivo negativo de 100 %. Los cambios morfológicos en los neutrófilos son las granulaciones tóxicas y vacuolización, las cuales representan cambios degenerativos celulares descritos en niños con infecciones bacterianas no específicas.

*Liu et al*¹⁸ plantean que la observación del hallazgo combinado de vacuolización y granulaciones tóxicas tiene un mayor valor predictivo positivo (76 %) para bacteriemia.

La velocidad de sedimentación globular (VSG) es un valor de VSG mayor de 30mm/h y es otro indicador de respuesta inflamatoria aguda con una sensibilidad de 75 %.^{17,18}

La proteína C reactiva (PCR) reúne valores de 1:50 e indica respuesta inflamatoria aguda, se encuentra generalmente elevada en pacientes con bacteriemia oculta y sensibilidad variable de 65 a 75 %.¹ No debe jugar un rol diagnóstico en este tipo de enfermedad. En un estudio realizado al comparar la sensibilidad de la proteína C reactiva, VSG, y conteaje de leucocitos en el diagnóstico de bacteriemia oculta, se concluyó que la proteína C reactiva a dilución 1:50 tiene una sensibilidad de 60 % y un valor de VSG mayor o igual a 30mm/h o más, tiene una sensibilidad de 75 %.^{17,19} En otro estudio comparativo de la VSG y PCR como indicadores de bacteriemia se indicó una sensibilidad de 89 % para un valor de PCR de 3.5mg/dl o más y del 80 %, para una velocidad de sedimentación de 55 o más.²⁰

Se realizan diversas pruebas específicas para diagnóstico de bacteriemia oculta, entre ellas se encuentra el hemocultivo, el cual hace el cultivo de sangre y es la "prueba de oro" en la identificación de bacteriemia. Su desventaja es que no es 100 % sensible o específica, ya que a través de esta prueba no se identifican todas las bacteriemias en niños. El crecimiento bacteriano usualmente se observa en 24 a 48h de su siembra por lo que el hemocultivo no es un examen de ayuda en el manejo inicial de pacientes con sospecha de bacteriemia oculta.¹⁻³ En un estudio de 30 niños febriles con bacteriemia y aislamiento por hemocultivo de agentes patógenos, la garantía de la enfermedad fue mayor en quienes se tomó mayor cantidad de muestra para hemocultivo (6cc) que en los que se tomó una muestra menor (2cc) con informes positivos de 83 % contra 60 %, respectivamente.^{21,22}

El uroanálisis y urocultivo es también una prueba a realizar, aproximadamente el 7 % de los niños mayores de un año con fiebre sin causa aparente tienen infección urinaria y el 20 % de los lactantes con infección urinaria tiene un examen parcial de orinas normal, por lo que debe realizarse un sedimento urinario como prueba de tamizaje de infección urinaria.⁶ Es necesario tomar urocultivo en todo niño con fiebre sin causa aparente en los que se decida administrar antibióticos empíricamente, así como cuando la temperatura sea mayor de 40°C o cuando la fiebre persista por más de 48h.⁶

La punción lumbar debe indicarse en todo niño que se sospeche sepsis o meningitis, si el LCR es normal y no hay otra indicación de hospitalización se puede hacer manejo ambulatorio previa toma de cultivo.⁶

La radiografía de tórax se recomienda realizarla en todos los pacientes que presenten signos y síntomas pulmonares.²³ La detección de antígenos bacterianos son métodos como la aglutinación de látex o inmunoensayo enzimático, estos no son suficientemente sensibles para la detección de bacteriemia oculta por neumococo, la aglutinación de látex es más sensible para la detección de bacteriemias causadas por *H. influenzae* tipo b. La reacción en cadena de la polimerasa permite detectar bajos niveles de DNA bacteriano de neumococo y puede ser un método rápido para diagnóstico temprano de bacteriemia por dicho germen.⁵

Según el manejo del paciente con bacteremia oculta, el estudio del niño febril comienza con el interrogatorio y la exploración física minuciosa, los cuales son los aspectos más importantes de la valoración; los datos de laboratorio son secundarios y se ordenan con base en la valoración clínica.²

La decisión del manejo del paciente con fiebre sin foco es controversial. Su baja prevalencia y severidad con escaso potencial de secuelas necesitan de un tiempo considerable para su diagnóstico definitivo y en ausencia de indicadores de laboratorio 100 % sensibles o específicos, crean una situación de

incertidumbre en la experiencia clínica⁸. En 1993 *Baraff et al*⁸ en un metaanálisis combinaron resultados de diferentes y múltiples estudios, donde se propusieron realizar estrategias para el manejo del paciente de 0 a 36 meses febriles sin foco. La mayoría de los niños con fiebre sin foco y temperaturas menores de 39°C no necesitan de la realización de exámenes de laboratorio o de la administración de tratamiento antibiótico, pero los padres deben ser instruidos de regresar si la fiebre persiste por más de dos a tres días o si hay deterioro de las condiciones clínicas. A los niños con fiebre de 39°C o más se les debe realizar un conteo de leucocitos y si éste es mayor o igual a 15.000/mm³ debe hacerse hemocultivo y tratarlos con una dosis de antibiótico parenteral o antibióticos orales hasta esperar los resultados del cultivo. La muestra para cultivo de orinas se debe obtener por cateterismo o punción suprapúbica en todos los niños menores de seis meses de edad y en las niñas menores de dos años, quienes son tratadas con antibióticos. Estos conceptos podrían variar según la circunstancia clínica e individualización del paciente.⁸

La decisión de iniciar antibioticoterapia empírica se basa en la consideración de los riesgos, beneficios, autolimitación, la enfermedad y costos de la misma. Existen numerosas controversias que son difíciles de resolver en un futuro cercano, debido a que la mayoría de los estudios en bacteriemia oculta utilizan un número pequeño de pacientes, las metodologías no son iguales y aparecen vacunas que modifican las posibilidades etiológicas. El pronóstico de la bacteriemia oculta en niños febriles mayores de tres meses manejados en forma ambulatoria, mejoró notoriamente con el uso de antibióticos orales (amoxicilina o amoxicilina/clavulanato y ampicilina/sulbactam). Sin el uso de antibióticos la probabilidad de bacteriemia oculta, bacteriemia persistente y meningitis es del 56, 21 y 9 % y con antibióticos orales es del 16, 4 y 5 %, respectivamente.¹⁸ En estudios de costo beneficio, *Liu et al*¹⁸ plantean que la toma de decisiones por riesgo es aceptable con el uso de antibióticos y la utilización de hemocultivo rutinariamente en pacientes clasificables como bacteriemia oculta. En la práctica médica pediátrica los antibióticos que más se usan para el tratamiento de la bacteriemia oculta son la amoxicilina a dosis de 100-150mg/kg./día, amoxicilina/clavulanato potásico dosis de 50 a 75mg/Kg./día y ceftriaxona a 50-75mg/kg./día IM u otras cefalosporinas de tercera generación, la ceftriaxona se considera ideal por su penetración al nivel de SNC, vida media larga, y facilidad de administración por 48 a 72h hasta obtener resultados de los cultivos realizados. Recientemente en estudios multicéntricos que comparan el uso de antibioticoterapia oral con el uso de ceftriaxona IM en el tratamiento de pacientes con bacteriemia oculta, demuestran que la terapia parenteral disminuye la duración de la fiebre y las secuelas de la bacteriemia oculta.¹¹⁻¹² La antibioticoterapia parenteral es significativamente más efectiva que el uso de antibióticos orales en la reducción de riesgo de subsecuente meningitis bacteriana.¹¹⁻¹² Los resultados de un metaanálisis para cuantificar los efectos de la terapia antibiótica, con relación a la probabilidad de desarrollar meningitis bacteriana en niños con fiebre sin causa aparente manejados ambulatoriamente fueron: la probabilidad promedio de desarrollar meningitis bacteriana y bacteriemia oculta por *H. influenzae* tipo b sin tratamiento que por *S. pneumoniae* (26.6 % vs. 5.8 %), donde esta última tuvo mayor influencia; la terapia antibiótica oral reduce significativamente el riesgo de meningitis por *S. pneumoniae* en niños con bacteriemia oculta por neumococo (5.8 % vs. 0.4 %); en cambio, el tratamiento con antibióticos IM (ceftriaxona) disminuye significativamente la incidencia de meningitis por *H. influenzae* tipo b (26.6 % vs. 1.8 %).²⁰ En nuestro medio se tiene la limitante de costos que hace inaccesible su aplicación en la mayoría de nuestra población; en estas circunstancias los antibióticos orales ocupan un lugar de mayor

importancia. *Baraff et al*⁸ recomiendan la estrategia de tratamiento para los lactantes febriles mayores de tres meses, en la cual se recopilan los elementos antes mencionados.

A raíz de estudios recientes, se puede recomendar que los niños sin apariencia de toxicidad, con fiebre 39°C, sin foco aparente y un conteo de leucocitos >15.000/L, se les tome hemocultivo y se inicie tratamiento antibiótico. En los lactantes podría estarse enmascarando una meningitis bacteriana temprana, al iniciar tratamiento antibiótico sin hacer una punción lumbar con el uso de antibióticos orales. Aunque es poco probable que se alcancen concentraciones importantes en LCR. El otro problema que se plantea con el uso de ceftriaxona es que se pudiera llevar a un tratamiento parcial de la meningitis con efectos en la morbimortalidad, amén de las repercusiones sobre la resistencia bacteriana inducida por el uso inadecuado de esta droga.²¹⁻²³ En nuestro medio donde la cobertura de vacunación contra Hib es alta y la capacidad para usar ceftriaxona es limitada, se plantea la necesidad de hacer punción lumbar en los niños antes de iniciar antibióticos orales; otra alternativa podría ser la observación cuidadosa en forma ambulatoria. Cuando el resultado del hemocultivo sea positivo se reevalúa al niño, se precisa si se aísla *H. influenzae* tipo b o *N. meningitidis*, se realiza nuevo hemocultivo, nueva punción lumbar y evaluación clínica general para detectar focos infecciosos, luego se hospitaliza al paciente para tratamiento antibiótico parenteral. Si se aísla *S. pneumoniae* y el paciente está afebril y luce bien, se pueden administrar un curso de diez días con penicilina oral o aminopenicilinas; si continúa febril o no luce bien, se hospitaliza para una valoración general de sepsis e iniciar antibióticos parenterales de acuerdo con la sensibilidad local del neumococo o el antibiograma.

ABSTRACT

Advanced clinical studies propose and prove multiple immunological and non- immunological therapeutic directed to interfere proinflammatory cytokines so in this way to modulate and to reduce the inflammatory answer of the guest set against the insults of infectious origin. Nevertheless, these highly costly studies, forget the early intervention that can do the doctor on the first phase of the syndrome of systemic inflammatory answer and the diagnosis of the children with the risk of hidden bacteriemia. Update information on this novel and controversial theme, to compile the greater quantity of experiences in experts of the theme and to improve the quality of the attention to our sickpersons, was revised.

DeCS: BACTEREMIA; CHILD

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Swindell SL, Chetman MM. Feber without localizing signs: the problem of occult bacteriemia. *Sem Pediatr Infect* 1993;4:24-9.
2. Lorin M, Feigin RD. Fiebre sin signos de localización y fiebre de origen desconocido. En: Feigin RD, Cherry JD. *Tratado de infecciones en pediatría*. Filadelfia: Saunder Company; 1995.p.1125-36.

3. Kupperman N. Occult bacteremia in young febrile children. *Pediatr Clin North America* 1999;46:1073-1109.
4. Powel KR. Fiebre sin foco infeccioso evidente. En :Berhman RE, Kliegman M, Harbin AM Nelson. *Tratado de Pediatría*. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana; 1997.p.874-81.
5. Carroll WL, Farrell MK, Singer JL. Treatment of occult bacteremia: a prospective clinical trial. *Pediatric* 1993;72:608.
6. Lee GM, Harper MB. Risk of bacteremia for febrile young children in the post-Haemophilus influenzae type b. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998,152: 624-8.
7. Levy A, López P. Bacteremia oculta (diagnóstico y manejo). En: Correa JA, Gómez JF, Posada R. *Fundamentos de Pediatría*. Colombia: Corporación para investigaciones biológicas; 1999.p.892-902.
8. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Pediatrics* 1993; 92: 1-12
9. Kramer MS, Shapiro ED. Management of the young febrile child-a commentary on recent practice guidelines. *Pediatrics* 1997; 100:128-33.
10. Baker MD. Valoración y tratamiento del lactante con fiebre. *Clínicas Pediátricas* 1999; 46(6): 1061-72.
11. Michael Luszczak, LTC, MC Usa. Evaluation and management of infants and young children with Fever. *American Family Physician* 2001.
12. Albert J, Pomeranz. MD. Fiebre sin foco evidente. *Estrategias diagnósticas en Pediatría*. Philadelphia: Mac Graw Hill Interamericana; 2002.
13. Baker RC, Tiller T, Baussner JC. Severity of disease correlated with fever reduction in febrile infants. *Pediatrics* 1989;83: 1016-9.
14. Mc Carthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ. Observation scale to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics* 1982;70: 802-9.
15. Kuppermann N, Fleisher GR, Jaffe DM. Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children. *Ann Emerg Med* 1998;3: 679-87.
16. Strait RT, Kelly KJ, Kurup VP. Tumor necrosis factor interleukin-1, and interleukin-6 levels in febrile, young children with and without occult bacteremia. *Pediatrics* 1999; 104: 1321-6.
17. Gombos MM, Bieskowski RS, Gochman RF. The absolute neutrophil count: is it the best indicator for occult bacteremia in infants. *Am J Clin Pathol* 1998;109:2:221-5.
18. Liu CH, Lehan C, Speer ME. Early detection of bacteremia in an out patient clinic. *Pediatrics* 1985; 75: 827-31.
19. McCarthy PL, Jekel JF, Dolan TF Jr. Comparison of acute-phase reactants in pediatric patient with fever. *Pediatrics* 1978;62:716-20.
20. Bennish M, Beem MO, Ormiste V. C- reactive protein y zeta sedimentation ratio as indicator of bacteremia in pediatrics patients. *J Pediat* 1984;104:729-32.
21. Walsh A, Phiri A, Graham S. Bacteremia in febrile Malawian children: clinical and microbiologic features. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:312-8

22. Isaacmen DJ, Zhang Y, Reynolds EA. Effect of number of blood cultures and volume of blood on detection of bacteremia in children. *J Pediatr* 1996;128:190-5.
23. Jaffe DM. Occult bacteremia in children. In: Aronoff ES, Auhe WT, Kolls. *Advances in Pediatric infectious diseases*. Chicago: Mosby; 1994.p.237-60.

Recibido: 29 de marzo de 2005.

Aprobado: 15 de julio de 2005.

Dr. Rainer Paulino Basulto. Calle Dolores Betancourt #163 e/ Pancha Agramonte y Arrieta. Rpto "La Caridad".