

## Laboratorio básico en el niño con fiebre

### Basic laboratory in the child with fever

Martín Guerrero Becerra<sup>1</sup>  
Luis Adolfo Santos Calderón<sup>2</sup>  
Katy Lizeth Reyes Hernández<sup>3</sup>  
Ulises Reyes Gómez<sup>4,5</sup>  
Armando Quero Hernández<sup>5</sup>

Manuel Ulises Reyes Hernández<sup>4</sup>  
Gerardo López Cruz<sup>5</sup>  
Samuel Hernández Lira<sup>6</sup>  
Jesús de Lara Huerta<sup>4</sup>

#### RESUMEN

Ante un niño febril en no pocas ocasiones el médico clínico requiere la confirmación de su diagnóstico buscando la etiología de la misma, que ofrece el laboratorio y la microbiología clínica. En las enfermedades infecciosas bacterianas el inicio rápido de la terapéutica antimicrobiana puede disminuir la morbitmortalidad, por lo que es necesario establecer un diagnóstico causal presuntivo previo al definitivo. Estas pruebas deben ser confiables con adecuada orientación clínica para el médico tratante. El compromiso del laboratorio es proporcionarle la información que requiere en forma gradual conforme se va generando en el proceso analítico, a fin de que esta sea oportuna y trascendente.

**Palabras clave:** exámenes de laboratorio, etiología, procesos infecciones, niños febriles.

Fecha de recibido: 28 de marzo 2019

Fecha de aceptación: 7 de mayo 2019

1. Servicio de Infectología Pediátrica, Antiguo Hospital Civil, Guadalajara, Jalisco.

2. Residente de Pediatría, Hospital Central "Ignacio Morones Prieto" San Luis Potosí.

3. Residente de Pediatría, Centro Médico la Raza, IMSS, México.

4. Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

5. Academia Mexicana de Pediatría.

6. Residente de Psiquiatría, Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino", México.

Correspondencia: Dr. Ulises Reyes Gómez, Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael Anáhuac 460, Col. Tequisquiapan San Luis Potosí. Tel. 951 5 47 21 65. Correo electrónico: reyes\_gu@yahoo.com

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

## **ABSTRACT**

When faced with a child, the clinician needs confirmation of the diagnosis, looking for the etiology of the diagnosis offered by the laboratory and clinical microbiology. Infectious diseases of the rapid onset of antimicrobial therapy can reduce morbidity and mortality, so it is necessary to establish a causative diagnosis prior to the definitive one. These tests must be reliable with the appropriate clinical guidance for the treatment of the doctor. The commitment of the laboratory is the information that requires a gradual process that is generated in the analytical process in order to be timely and transcendent

**Keywords:** laboratory tests, etiology, infections, febrile syndrome in children.

## **INTRODUCCIÓN**

El reto para llegar al diagnóstico ante un niño con fiebre se basa en el estudio de los síntomas y signos clínicos agregados al cuadro febril. El diagnóstico clínico es en muchos casos bastante demostrativo para el médico acucioso en recoger los datos que la historia clínica y la exploración le ofrecen, pero, aun así este diagnóstico deberá ser confirmado por un diagnóstico de laboratorio.

Por otro lado, en los procesos infecciosos un mismo microorganismo puede dar una gran variedad de cuadros clínicos, en una o varias localizaciones. Por todo ello, la única confirmación de un diagnóstico clínico es el diagnóstico etiológico, que ofrece el laboratorio y microbiología clínica. En las enfermedades infecciosas el inicio rápido de la terapéutica antimicrobiana puede disminuir la morbilidad, por lo que es necesario establecer un diagnóstico causal presuntivo previo al definitivo.<sup>1,2</sup>

Existen algunos estudios de laboratorio que resultan clave para llegar al diagnóstico etiológico en un infante febril, sin embargo se debe de tomar con cautela a la hora de interpretar dichos resultados por parte del clínico. El grado de anormalidad que presenta la prueba disminuye el número de posibles diagnósticos etiológicos. La importancia del diagnóstico microbiológico en el laboratorio constituye la parte vital del diagnóstico presuntivo en el aspecto clínico, en lo referente a la etiología microbiana del proceso infeccioso a investigar.

El diagnóstico microbiológico consiste en determinar el agente infectante, para lo cual se utilizan pro-

cedimientos de laboratorio. Estas pruebas deben ser confiables con adecuada orientación clínica para el médico tratante. El compromiso del laboratorio con el médico es proporcionarle la información que requiere en forma gradual conforme se va generando en el proceso analítico a fin de que sea oportuna y trascendente.<sup>1-3</sup>

## **CITOMETRÍA HEMÁTICA**

Los hallazgos de este examen, por ejemplo la presencia de una cuenta baja de linfocitos atípicos suele sugerir fiebre por medicamentos, toxoplasmosis, pero tener una cuenta elevada de más de 30% suele sugerir una patología viral, por ejemplo virus de *Epstein-Barr* o *Citomegalovirus*. Existen hallazgos inespecíficos como signos de exclusión, la eosinofilia suele descartar la fiebre entérica. El conteo completo suele darnos algunas pistas etiológicas: la leucopenia, monocitosis, linfocitos, eosinofilia, basofilia, trombocitosis, trombocitopenia sugieren posibilidades diagnósticas. Leucocitos con predominio de segmentados y presencia de bandas es más probable que se trate de un proceso bacteriano, una cuenta baja de plaquetas sola o con leucopenia suele presentarse en infecciones fúngicas. La relación neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales (I/T), ha sido utilizado muy frecuentemente con valor predictivo positivo mayor a 0,2 en sepsis.<sup>2,3</sup>

## **PROTEINA C REACTIVA**

Es una proteína de fase aguda producida por el hígado, células de otros órganos también pueden sintetizarla. Las concentraciones plasmáticas son normales con valores menores de 10 mg/L aumentando sus niveles

después de trauma, inflamación y otros estímulos relacionados con daño tisular. Las infecciones bacterianas estimulan una rápida elevación de los niveles de esta proteína en unas pocas horas. Niveles mayores a 50 mg/L son altamente sugestivos de infección.<sup>2,4</sup>

#### **VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR**

Es una proteína que en conjunto con otras se les conocen como reactantes de fase aguda, suelen incrementarse en procesos inflamatorios en respuesta a un estímulo. Su principal uso de medición es para detectar procesos inflamatorios o infecciosos, como control de la evolución de ciertas enfermedades crónicas y/o infecciosas junto con la proteína C reactiva, el valor de la técnica es poco sensible y específica, por si sola tiene poco valor y se debe asociar a otros estudios para poder orientar a un diagnóstico, aunque una velocidad elevada es muy sensible pero inespecífica, cuando es muy elevada mayor a 100 mm/hora las posibilidades diagnosticas se reducen a muy pocas entidades.<sup>2,5</sup>

#### **PROCALCITONINA**

Es una proteína de 116 aminoácidos con masa molecular de 13kD, pro hormona de la calcitonina sintetizada por la glándula tiroides y codificada por el gen Calc-17. Su rol fisiológico preciso permanece desconocido. Se ha sugerido que podría actuar como un mediador que perpetúe e incremente la respuesta inflamatoria de manera similar a la IL-6 y la IL-8, y que se integra a la respuesta del huésped y al pronóstico de la sepsis. En individuos sanos los niveles circulantes son muy bajos, por debajo de los 0,1 ng/ml.

En infecciones virales y estados inflamatorios las concentraciones se elevan hasta 1,5 ng/ml, pero en las infecciones bacterianas los niveles pueden exceder los 1000 ng/ml. Este incremento de su valor normal lo hace un marcador ideal para la sepsis. Los niveles se incrementan en 3 a 4 horas con un pico alrededor de las 6 horas estableciendo una meseta hasta de 24 horas. Su vida media se encuentra entre las 25 y 30 horas. La evo-

lución de la PCT muestra que una disminución lenta de sus valores o la no disminución después de las 48 horas de admisión, está relacionado con un peor pronóstico. Esta proteína parece ser uno de los mejores indicadores de sepsis bacteriana siendo un marcador útil de severidad de la infección.

En enfermedades invasivas graves como meningitis, sepsis y bacteriemia se ha convertido en un marcador importante con mayor sensibilidad e incremento que la Proteína C reactiva y recuento leucocitario. Muy sensible y específica para diferenciar una infección bacteriana de una viral.<sup>2,5-7</sup>

#### **EXAMEN GENERAL DE ORINA**

El uroanálisis no puede sustituir al cultivo de orina para diagnosticar la infección urinaria pero si se requiere ser usado en conjunto con el cultivo, ya que este no puede estar disponible antes de 24 horas, el uroanálisis puede ser realizado en cualquier momento, a través del estudio bioquímico mediante tira reactiva con la detección de esterasa leucocitaria y nitritos, así como la visualización de leucocituria (10 leucocitos por campo) mediante microscopia, estos 3 parámetros son sugestivos de una infección urinaria con una sensibilidad de 99% y especificidad del 90% para iniciar el tratamiento empírico hasta obtener el cultivo.<sup>2,8</sup>

La hematuria microscópica puede ser el único signo de endocarditis bacteriana, tuberculosis renal o brucelosis o de infección urinaria, principalmente cistitis o pielonefritis.<sup>2,8</sup>

#### **HEMOCULTIVO**

La detección de la bacteriemia y fungemia constituye una de las prioridades del clínico y del laboratorio de Microbiología, dada su importancia diagnóstica y pronóstica ya que se encuentra asociada a una elevada mortalidad que oscila entre el 20 y el 50%. Se define como bacteriemia la presencia de bacterias en la sangre que se pone de manifiesto por el aislamiento de éstas en los hemocultivos.

El término fungemia se utiliza para designar la presencia de hongos. Ambas se producen cuando los microorganismos invaden el torrente sanguíneo y se multiplican a un ritmo que supera la capacidad del sistema reticuloendotelial para eliminarlos. Esta invasión puede producirse desde un foco infeccioso extravascular, a través de los capilares sanguíneos o de los vasos linfáticos, o desde un foco intravascular (endocarditis, infección de catéteres intravenosos o arteriales).

El diagnóstico definitivo de la bacteriemia se establece cuando se aísla el microorganismo causal en la sangre del enfermo mediante el cultivo de ésta. El aislamiento del agente responsable es trascendente, además, para conocer su sensibilidad a los antimicrobianos e instaurar el tratamiento o las modificaciones necesarias a la terapia empírica ya establecida. El cultivo de la sangre debe complementarse con el de otros fluidos como líquido cefalorraquídeo, orina, muestras del tracto respiratorio inferior o líquido sinovial en pacientes con sospecha de meningitis, pielonefritis, neumonía o artritis séptica, respectivamente.<sup>2,8</sup>

### **UROCULTIVO**

La infección del tracto urinario se define como la presencia de microorganismos patógenos en las vías urinarias. Se clasifican según su localización anatómica, en bajas, que incluyen uretritis, cistitis y prostatitis y en altas o pielonefritis que incluye absceso renal. Una infección urinaria se considera como complicada cuando afecta a enfermos con anomalías urinarias anatómicas o funcionales del tracto urinario, instrumentación, portadores de sonda vesical, insuficiencia renal crónica (IRC), diabetes, inmunosupresión o con microorganismos resistentes.

El cultivo de orina sigue siendo la técnica imprescindible y de elección para el diagnóstico de la infección del tracto urinario, no solo porque ayuda a documentar la infección sino porque es necesario para identificar el microorganismo infectante (aspecto importante en los episodios recurrentes y en el conocimiento de la epidemiología de la infección) y su sensibilidad antibiótica

(aspecto importante para la selección del tratamiento y para la realización de guías de terapia empírica a partir de datos acumulados).

Cabe mencionar que en las nuevas guías para el manejo de infecciones del tracto urinario en niños, emitidas por la American Academy of Pediatrics (AAP) en el 2011, destaca que el diagnóstico de infección de vías urinarias se puede hacer a partir de una muestra de orina recogida correctamente sobre la premisa de la presencia de piuria, tanto como 50,000 ufc/mL o más de un único microorganismo uropatógeno.<sup>2,8</sup>

Existen reportes de la utilidad de la orina en el diagnóstico de las neumonías mediante la detección de antígeno bacteriano de *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila*, debido a su elevada concentración en esta localización y a la falta de interferencias por otros anticuerpos. El método más utilizado, es una inmuno Cromatografía en membrana.<sup>2</sup>

### **LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO**

La observación de microorganismos en la tinción de Gram del LCR, aunque es la medida más rápida y directa para orientar el diagnóstico, no permite por sí sola confirmar inequívocamente el diagnóstico etiológico.

La confirmación de un caso de meningitis bacteriana aguda se realiza mediante la demostración de la presencia del microorganismo en el LCR, y suele realizarse mediante cultivo o detección del ADN bacteriano. También es posible hacerlo por la detección de antígenos específicos.

El aislamiento de la bacteria, en cultivo además del diagnóstico etiológico, permite la realización de pruebas complementarias, como pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos y estudios de tipificación. Las técnicas genéticas que se emplean para la detección de *Mycobacterium tuberculosis* en el sistema nervioso central implican la selección de un fragmento específico del ADN del microorganismo y su amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR).<sup>9,10</sup>

## COPROCULTIVO

Las infecciones agudas del tracto gastrointestinal figuran entre las enfermedades infecciosas más frecuentes, superadas sólo por las infecciones del tracto respiratorio. Las manifestaciones clínicas más destacadas de las gastroenteritis son fiebre, vómitos, dolor abdominal y diarrea moderada a intensa. La diarrea es un dato central y su presencia y naturaleza constituyen la base para la clasificación de las infecciones gastrointestinales en dos síndromes: diarrea acuosa o secretora y diarrea invasiva o disentería.

La forma más pura de diarrea acuosa es la producida por bacterias secretoras de enterotoxinas, como por ejemplo *Vibrio cholerae* o *Escherichia coli* enterotoxi-génica.

Ante la sospecha de un cuadro de gastroenteritis debe hacerse una detallada historia clínica y un correcto estudio microbiológico. Los antecedentes epidemiológicos (edad, historia reciente de viajes, fundamentalmente a países subtropicales y tropicales, aparición esporádica o como parte de un brote, tipo de alimento sospechoso, periodo de incubación), la existencia de factores predisponentes (inmunosupresión), la presencia de signos y síntomas clínicos (fiebre, dolor abdominal, náuseas y vómitos) y el tipo de diarrea (acuosa o disentérica) pueden orientar acerca del microorganismo implicado. No obstante, el diagnóstico definitivo solo se puede obtener mediante pruebas de laboratorio. El examen de leucocitos en heces resulta de ayuda en los gérmenes enteroinvadivos. Los métodos más usados que detectan las toxinas de *Clostridium difficile* a partir de heces diarreicas recientes son mediante ensayos de citotoxicidad, cultivo toxigénico y/o enzimoinmunoensayo.

Los métodos más asequibles y rápidos, y a la vez suficientemente sensibles y específicos en el diagnóstico de las infecciones víricas intestinales son los métodos inmunológicos que permiten la detección de antígenos víricos en las heces. Estos son los métodos más empleados por la mayoría de los laboratorios. En la actualidad

se dispone de métodos de inmunocromatografía, técnicas de enzimoinmunoanálisis (EIA) convencional, técnicas de EIA de membrana y técnicas de aglutinación de partículas de látex para distintos virus entéricos.<sup>2,4,5</sup>

## TINCIONES

### Micobacterias

Las técnicas estandarizadas de tinción con fluorocromos (auramina-rodamina) o carbolfucsina (Ziehl-Neelsen) permiten demostrar la presencia de micobacterias de forma rápida y sencilla. Son capaces de detectar 104 bacilos/ml, y su sensibilidad en el diagnóstico de la meningitis tuberculosa es del 10%. Ambas técnicas presentan un rendimiento similar.

Puesto que la primera requiere un menor tiempo de observación, es preferible en aquellos laboratorios que realizan un número elevado de exámenes. En ocasiones es necesaria la confirmación de un resultado positivo en la tinción de auramina con la técnica de Ziehl-Neelsen, y algunos laboratorios la realizan de forma rutinaria.<sup>2,5</sup>

### Tinción de Gram

El Gram de orina sin centrifugar y centrifugado es de gran utilidad en los servicios de urgencia y sirve para la toma de decisiones rápidas. Su sensibilidad es de 96% y su especificidad del 93% cuando se compara contra el Urocultivo. En la orina no centrifugada con la visualización de una bacteria mediante microscopía esta corresponde a 100,000 UFC/ml en el cultivo.<sup>1-3</sup>

## BIOPSIA

El estudio patológico de los ganglios linfáticos es un examen invasivo usado muy frecuente en el escrutinio del niño febril. El diagnóstico histopatológico de adenopatías cervicales posteriores, o supra e infraclaviculares, y de los ganglios epitrocleares suelen dar una pista diagnóstica de procesos neoplásicos. Las biopsias de los ganglios hiliares, mediastínicos o retroperitoneales tienen un elevado rendimiento diagnóstico para descartar procesos fílicos. Si la afectación es ósea, la biopsia

de la médula ósea puede ser diagnóstica, como en los trastornos mieloproliferativos, la enfermedad de depósito como Gaucher, el linfoma, brucelosis, la tuberculosis miliar, la histoplasmosis diseminada, fiebre tifoidea. Cuando en la endocarditis bacteriana aguda, fiebre tifoidea, brucelosis los hemocultivos son negativos, el cultivo de la médula ósea suelen ser positivos.<sup>2,3</sup> La biopsia del nódulo del epidídimo puede aclarar el diagnóstico de brucelosis, tuberculosis, leptospirosis, fiebre por mordedura de rata, fiebre recurrente, linfoma, lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa, sarcoidosis o fiebre mediterránea familiar.

La biopsia ileal está indicada ante la sospecha de tuberculosis ileocecal o enteritis regional. Gracias a las biopsias percutáneas guiadas por imagen, sin recurrir a la laparotomía exploradora se suele confirmar el diagnóstico de la causa del síndrome febril.<sup>1,2,11</sup>

### **Detección de Antígenos-Técnicas Inmunológicas**

Las técnicas inmunológicas que desarrollaremos a continuación, pueden utilizarse tanto para la detección de antígenos (métodos directos), como de anticuerpos (métodos indirectos).

**Inmunofluorescencia Directa (IFD):** Es una de las técnicas más antiguas y de uso. Esta técnica se puede utilizar para una identificación rápida de virus respiratorios, directamente sobre la muestra (por ejemplo: células de un lavado nasal, o de un hisopado nasofaríngeo).<sup>2,10</sup>

**Test de aglutinación:** El test de aglutinación es un método simple, de un solo paso, que a veces se usa para la detección de antígenos virales en muestras clínicas.<sup>2,10</sup>

**Enzimoinmunoanálisis (EIA):** Los EIA para la detección de antígeno se basan habitualmente en la captura del antígeno por anticuerpos.<sup>10</sup>

### **TÉCNICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR**

**Sondas de ácidos nucleicos:** Actualmente es posible extraer secuencias específicas de un fragmento de ADN por medio de las endonucleasas de restricción.<sup>10</sup>

**Amplificación de ácidos nucleicos virales mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR):** Esta técnica fue desarrollada por Saiki et al., para incrementar el número de moléculas de DNA blanco en las muestras. Tiene una sensibilidad tan alta que puede amplificar una única molécula de DNA.<sup>10</sup>

### **REFERENCIAS**

1. Sukanya D, Tong A, Isaacs D, Craig CJ. Parental perspectives on evaluation and management of fever in young infants: an interview study. *Arch Dis Child.* 2014; 10: 1–7.
2. Cioffredi LA, Jhaveri RM. Evaluation and management of febrile children: a review. *JAMA Pediatrics* 2016; 170(8): 20-5.
3. Murphy K, Weiner J. Use of leukocyte counts in evaluation of early-onset neonatal sepsis; *The Pediatric Infect Dis J.* 2012; 31(1): 14-23.
4. Martínez LA, Arduz EE, Calderon LM. Sensitivity and specificity of procalcitonin and gram stain of buff coat for early diagnosis of sepsis in pediatric patients, *Gac Med Bol.* 2011; 34 (1): 20-4.
5. Stocker M, Van HW, el Helou S, Dutta S, Fontana MS, Schuerman FABA, et al. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIns). *Lancet* 2017; 390: 871–81.
6. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008; 36 (3): 941-52.
7. Bou G, Fernández OA, García C. Métodos de identificación bacteriana en el laboratorio de microbiología, *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2011; 29(8): 601–8.
8. Codina GM, de Cueto BM, Vicente D. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del sistema nervioso central; *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2011; 29(2): 127–34.

9. Wolk DM, Fiorello AB. Code Sepsis: rapid methods to diagnose sepsis and detect hematopathogens: Part II: challenges to the laboratory diagnosis of sepsis. Clinical Microbiology Newsletter. 2010; 32(6): 41-42.
10. Gómez CE, Girald ML, Andrés ED. Características clínicas e histológicas de adenopatías en pacientes pediátricos. Rev Chil Pediatr. 2016; 87(4): 255-60.