

ORIGINALES

Evaluación prospectiva del riesgo de enfermedad bacteriana grave en los niños que acuden al servicio de urgencias con hiperpirexia (temperatura > 41 °C)

Barbara W. Trautner, MD^a, A. Chantal Caviness, MD, MPH^b, Gary R. Gerlach, MD^c, Gail Demmler, MD^d,
y Charles G. Macias, MD, MPH^b

GENERALIDADES: Los estudios previos sobre niños con temperatura > 41 °C (hiperpirexia) difieren respecto a si la hiperpirexia comporta un alto riesgo de infección bacteriana grave (IBG).

OBJETIVOS: Determinar: 1) el riesgo de IBG en niños con hiperpirexia y 2) si la presentación clínica puede identificar a los pacientes hiperpiréxicos con riesgo de EBG.

MÉTODOS: Durante un período de dos años se realizó una recogida prospectiva de datos de todos los niños de < 18 años de edad que acudieron a un servicio de urgencias (SU) pediátricas con una temperatura rectal > 41 °C. Se tomó la historia clínica, la exploración física, el hemograma completo, el hemocultivo y el cultivo vírico nasofaríngeo de todos los pacientes.

RESULTADOS: De 130.828 visitas, 103 niños tenían hiperpirexia (1 de 1.270 visitas de pacientes). De los 103 niños, 20 tuvieron IBG y 22 una enfermedad vírica demostrada por el laboratorio (incluyendo uno con coinfección bacteriana/vírica). La presencia de una enfermedad crónica subyacente se asoció con aumento del riesgo de IBG. La presencia de rinorrea o cualquier síntoma vírico se asoció con un menor riesgo de IBG, aunque la diarrea estuvo específicamente asociada con aumento del riesgo de IBG. La edad, la temperatura máxima y el recuento leucocitario no predijeron la enfermedad bacteriana o la vírica.

CONCLUSIONES: Los niños con hiperpirexia corren el mismo riesgo de EBG que de enfermedad vírica. También se produce la coinfección bacteriana y vírica. Ningún aspecto de la presentación clínica distingue fidedignamente entre enfermedad bacteriana y vírica. Recomendamos considerar el tratamiento antibiótico de todos los niños que acudan al SU con hiperpirexia y sin una enfermedad vírica confirmada.

La hiperpirexia, definida como una temperatura rectal > 41 °C, se considera una emergencia médica y habitualmente desemboca en un traslado para asistencia urgente. Entre otros factores, el mayor metabolismo y el menor control termorregulador de los niños los colocan en mayor riesgo de estrés térmico que los adultos¹. La hiperpirexia es el diagnóstico de entrada en cerca de 1 de cada 2.000 niños que acuden a un servicio de urgencias (SU) pediátricas^{2,3}. Las causas habituales de hiperpirexia en el niño consisten en infecciones bacterianas, infecciones víricas, síndrome neuroléptico maligno y golpe de calor⁴. Dado que la evaluación y el tratamiento de estas etiologías varían considerablemente, la identificación de signos o síntomas que pudieran guiar el trabajo diagnóstico posterior sería muy útil para los profesionales de la medicina pediátrica de emergencia. Además, se discute si la hiperpirexia confiere, por sí misma, un alto riesgo de infección bacteriana grave (IBG).

Los estudios que han abordado la hiperpirexia en los niños son relativamente pocos. Antes de 1990 se realizaron cuatro estudios sobre niños con temperatura > 41 °C. El mayor de ellos fue un análisis retrospectivo de McCarthy y Donlan sobre 100 niños visitados en un SU pediátricas entre 1966 y 1974 con una temperatura superior a 41 °C. Los niños visitados en el SU con una temperatura entre 40,5 y 41,0 °C constituyeron el grupo de comparación⁵. La presencia de hiperpirexia confirmó un riesgo significativamente mayor de meningitis bacteriana (19% en el grupo hiperpiréxico frente a 8% en el grupo de comparación). Un pequeño estudio prospectivo sobre 15 niños apoyó esta asociación entre hiperpirexia e IBG³, y un segundo pequeño estudio prospectivo sobre 19 niños² y un estudio retrospectivo de casos y controles⁶ la refutaron. Más recientemente, un análisis retrospectivo de lactantes de menos de 3 meses de edad encontró que la tercera parte de los lactantes con una temperatura ≥ 40,0 °C padecía una infección bacteriana grave⁷. Sin embargo, este hallazgo no se aplica necesariamente a los niños de más de 3 meses de edad, y el límite de la hiperpirexia también fue menor que el de los estudios anteriores.

En conjunto, los hallazgos de los estudios previos sobre hiperpirexia pueden no acompañarse a las actuales prácticas en el SU. La introducción de la vacuna conjugada frente al *Haemophilus influenzae* tipo b en 1987 produjo una notable disminución de la incidencia de

^aDepartment of Medicine, Section of Infectious Diseases, Baylor College of Medicine y Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center, Houston, Texas; ^bDepartment of Pediatrics, Section of Emergency Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas; ^cMedical City Hospital y Acute Kids Urgent Care, Dallas, Texas; ^dDepartment of Pediatrics, Section of Infectious Diseases, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, Estados Unidos.

meningitis causada por *H. influenzae* tipo b⁸. En el estudio sobre hiperpirexia de McCarthy y Donlan, 7 de los 10 casos de meningitis bacteriana estuvieron causados por *Haemophilus influenzae* tipo b, de forma que sus hallazgos pueden no ser ya relevantes⁵. Además, ninguno de estos estudios sobre hiperpirexia realizó estudios víricos, y en la actualidad el estudio vírico rápido constituye una valiosa ayuda para la evolución de los niños febriles en el SU. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la incidencia de IBG en los niños que acudieron al SU con hiperpirexia y determinar si alguno de los aspectos de su presentación predice el riesgo de IBG.

MÉTODOS

Diseño

Estudio transversal de observación.

Marco

El SU del Texas Children's Hospital pertenece a un hospital pediátrico de asistencia terciaria en Houston, Texas, y tiene unas 80.000 visitas anuales. En el momento de realizar este estudio, el SU contaba con médicos asistenciales 24 horas al día.

Selección de los participantes

El protocolo habitual del SU es determinar la temperatura de todos los niños en la selección. Entre el 24 de septiembre de 1998 y el 24 de septiembre de 2000 se tomó la temperatura rectal a los niños con una temperatura oral, axilar o auricular superior a 40 °C. El estudio incluyó a todos los niños con una temperatura rectal > 41 °C. Un adjunto o residente del SU pediátrico hizo la historia clínica y realizó la exploración física de los sujetos incluidos. No hubo criterios de exclusión. Los sujetos se sometieron a la pauta de asistencia de esta institución para la evaluación y el tratamiento de la hiperpirexia. El Baylor College of Medicine Institutional Review Board aprobó el estudio.

Evaluación clínica y de laboratorio

El adjunto o residente de SU pediátrico evaluó los siguientes síntomas víricos en cada sujeto: rinorrea, vómitos, diarrea, sudación e inyección conjuntival. Según el protocolo de estudio, la evaluación inicial de laboratorio de todos los niños incluyó un hemograma completo con fórmula leucocitaria, un hemocultivo y el cultivo vírico de la nasofaringe. Terapeutas respiratorios entrenados tomaron los cultivos víricos mediante lavados nasofaríngeos. Se realizó el cultivo celular de las muestras nasofaríngeas respecto a todos los virus cultivables, incluyendo el virus respiratorio sincitial (VRS), los virus influenza A y B, los virus parainfluenza tipos 1, 2, 3, 4; los adenovirus, picornavirus, rinovirus, enterovirus, los virus del herpes simple tipos 1 y 2, el virus varicela zóster y el citomegalovirus (CMV). Se tomó orina para análisis y cultivo a todos los pacientes de < 2 años de edad sin origen evidente de la fiebre, así como de cualquier paciente con historia de disuria, frecuencia urinaria, infección urinaria previa o anomalías renales. La punción lumbar se realizó en los niños con sospecha clínica de meningitis. Se tomó una radiografía de tórax de los niños con dolencias respiratorias, sospecha clínica de neumonía en la exploración física y en cualquier niño de < 3 años de edad con un recuento leucocitario > 20 · 10³ células/mm³ y sin otro origen evidente de infección. Se tomaron coprocultivos bacterianos y víricos en los niños con diarrea significativa. Los coprocultivos víricos podían detectar adenovirus, enterovirus y CMV. El protocolo de estudio especificó los estudios citados, que se consideraron norma de asistencia. Se realizaron otros estudios a discreción del médico, como el cultivo de abscesos o heridas y el ensayo rápido de *Streptococcus pyogenes*, VRS o influenza A. El médico tomó las decisiones relativas al tratamiento y al ingreso.

Definiciones

Cualquier alteración crónica que desembocara en la alteración de la función de cualquier sistema orgánico fue clasificada como alteración subyacente, excepto la enfermedad reactiva de las vías respiratorias. La presencia de cuerpos extraños como catéteres intravasculares centrales, derivaciones ventriculoperitoneales y dilatadores renales también fue clasificada como alteración subyacente, así como el antecedente de infección urinaria, que pudo constituir un marcador de una anomalía estructural renal.

A menos que el médico los considerase significativos, los siguientes organismos se consideraron contaminantes en el hemocultivo: estafilococos coagulasa negativos, estreptococos alfa hemolíticos o difteroides. Las infecciones de las vías urinarias fueron definidas como el crecimiento de $\geq 10^4$ unidades formadoras de colonias/ml o $\geq 10^5$ unidades formadoras de colonias/ml de un solo patógeno en una muestra de micción espontánea. El diagnóstico de neumonía correspondió a la lectura por el radiólogo de una densidad parenquimatosa focal en la radiografía de tórax (incluyendo la frase bronconeumonía). Los radiólogos desconocieron la interpretación y los planes de tratamiento del médico. La IBG fue definida como el crecimiento de un patógeno bacteriano clínicamente significativo en la sangre, la orina, las heces, el líquido cefalorraquídeo o cualquier lugar del organismo habitualmente estéril. La enfermedad vírica fue definida como la obtención de un virus en los cultivos nasofaríngeos o de heces, o una prueba rápida de antígenos víricos positiva.

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS para Windows. Se calculó la frecuencia global, con intervalos de confianza del 95%, de la edad, el sexo, la etnia y los síntomas víricos de los sujetos. La edad se dividió en 3-35 y ≥ 36 meses. También se calculó la frecuencia global con el intervalo de confianza del 95% de los diagnósticos finales. Se cuantificó el tipo de los patógenos bacterianos y víricos. También se describió el tratamiento y el ingreso de los sujetos.

Para explorar la asociación entre la edad, la duración de la fiebre, la alteración médica subyacente, el recuento leucocitario, la cifra absoluta de neutrófilos y los síntomas bacterianos y la enfermedad bacteriana o vírica utilizamos las *odds ratio* y los intervalos de confianza del 95%. El recuento leucocitario se dividió en < 15 y $\geq 15 \cdot 10^3$ células/mm³. La cifra absoluta de neutrófilos se dividió en < 10 y $\geq 10 \cdot 10^3$ células/mm³. Se generaron curvas ROC para determinar hasta qué punto el recuento leucocitario, la cifra absoluta de neutrófilos y el recuento absoluto de bandas predicen la presencia de una enfermedad bacteriana o vírica.

RESULTADOS

Población de estudio

Durante los 2 años del período de estudio hubo 130.828 visitas al SU, en las que 103 niños mostraron hiperpirexia, definida como una temperatura rectal > 41 °C (1 de cada 1.270 visitas). El estudio incluyó a los 103 niños con hiperpirexia. La edad de los sujetos osciló entre los 3 meses y los 16,9 años, con una mediana de 17 meses (rango intercuartil, IQR, 11-25 meses). La tabla 1 presenta la distribución de los sujetos por edad, sexo y etnia. Ningún niño de menos de 3 meses de edad visitado en el SU durante los 2 años del período de estudio tuvo una temperatura > 41 °C. La mediana de la temperatura rectal registrada en el SU fue de 41,2 °C (IQR 41,1-41,4), con un máximo de 42,7 °C. La mediana del recuento leucocitario en los 103 sujetos fue de 15,0 · 10³ células/mm³ (IQR 9,6-22,0). La tabla 2 presenta la frecuencia de los estudios realizados en los su-

TABLA 1. Características de los 103 sujetos con hiperpirexia

Característica	Frecuencia (N = 103) (%)	IC 95%
Edad (meses)		
3-35	87 (84,5)	77,5-91,5
≥ 36	16 (15,5)	8,5-22,5
Sexo		
Masculino	57 (55,3)	45,7-64,9
Femenino	46 (44,7)	35,1-54,3
Etnia		
Afroestadounidense	49 (47,6)	37,9-57,2
Latinoamericana	38 (36,9)	27,6-46,2
Blanca	12 (11,7)	5,5-17,9
Asiática	4 (3,9)	0,2-7,6
Síntomas		
Rinorrea	62 (60,2)	50,7-69,7
Vómitos	36 (35,0)	25,8-44,2
Diarrea	17 (16,5)	9,3-23,7
Inyección conjuntival	10 (9,7)	4,0-15,4
Cualquier síntoma vírico	80 (77,7)	69,7-85,7
Duración de la fiebre		
< 24 horas	33 (32,0)	23,0-41,0
24 a < 48 horas	34 (33,0)	24,0-42,0
> 48 horas	36 (35,0)	25,8-44,2
Alteración previa	19 (18,4)	10,9-25,9

TABLA 2. Estudios realizados en 103 sujetos con hiperpirexia

Estudio	Realizado Frecuencia (%) (N = 103)	Positivo Frecuencia (%)
Cultivo bacteriano		
Sangre	100 (97,1)	11 (11,0)
Orina	80 (77,7)	8 (10,0)
LCR	14 (13,6)	0 (0,0)
Heces	13 (12,6)	1 (7,7)
Cultivo vírico		
Nasofaríngeo	96 (93,2)	17 (17,7)
Heces	20 (19,4)	4 (20,0)
Ensayos víricos rápidos		
VRS	20 (19,4)	3 (15,0)
Influenza	17 (16,5)	2 (11,8)
Radiografía de tórax	52 (50,5)	18 (34,6)

jetos del estudio, así como las tasas de resultados positivos del estudio.

Diagnósticos

La tabla 3 presenta los diagnósticos finales, y la tabla 4 los resultados de los cultivos. En conjunto, 20 de los 103 sujetos tuvieron una IBG demostrada por cultivo (18,4%), incluyendo uno que presentó conjuntamente una infección bacteriana y una vírica. Once de los sujetos presentaron bacteriemia, incluyendo a 2 con bacteriemia secundaria a una infección urinaria y a 2 con bacteriemia secundaria a la infección de un catéter venoso central permanente. Uno de los sujetos con bacteriemia secundaria a la infección de un catéter intravascular presentó 4 especies distintas de organismos gramnegativos en los hemocultivos: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Ocho sujetos tuvieron una infección de las vías urinarias, incluyendo a un niño de 3 meses de edad con *E. coli* en la orina y en la sangre. Este niño también padeció una meningitis, según los parámetros del LCR (recuento leucocitario de 269 células/mm³, 95% neutrófi-

TABLA 3. Diagnósticos finales de 103 sujetos con hiperpirexia

Diagnóstico	Frecuencia (N = 103) (%)	IC 95%
Enfermedad febril sin cultivos positivos	60 (58,3)	48,8-67,8
Enfermedad vírica con cultivo positivo	21 (20,4)	12,6-28,2
Enfermedad bacteriana con cultivo positivo	19 (18,4)	10,9-25,9
Cultivos víricos y bacterianos positivos	1 (1,0)	0,0-2,9
Síndrome neuroléptico maligno	1 (1,0)	0,0-2,9
Lupus eritematoso sistémico	1 (1,0)	0,0-2,9

TABLA 4. Resultados de los cultivos de 103 sujetos con hiperpirexia

Muestra cultivada	Organismo	Frecuencia
Sangre	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4
	<i>Escherichia coli</i> ^a	3
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1
	<i>Streptococcus alpha hemolyticus</i> ^b	1
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ^c	1
Absceso epidural	Numerosos gramnegativos ^c	1
	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1
Aspirado traqueal	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
Orina	<i>Escherichia coli</i> ^a	6
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1
Heces (bacteriano)	<i>Enterococcus species</i>	1
	<i>Shigella flexneri</i>	1
Heces (vírico)	Enterovirus	2
	Adenovirus ^d	2
Nasofaringe	Adenovirus ^d	7
	Influenza A ^e	4
Cultivos víricos	VRS	3
	Parainfluenza 3	1
	Picornavirus	1
	CMV	1
Nasofaringe Pruebas víricas rápidas	VRS ^{b,d}	3
	Influenza A ^e	2

^aEn dos sujetos con infección urinaria a *E. coli* también creció *E. coli* en la sangre, incluyendo uno con meningitis por parámetros del LCR. ^bUn sujeto con ensayo rápido positivo a VRS tuvo un hemocultivo positivo a estreptococo alfa hemolítico. ^cEl origen se atribuyó a un catéter venoso central infectado. ^dDos sujetos presentaron adenovirus en los cultivos víricos de heces y de nasofaringe. ^eUn sujeto con adenovirus también mostró un ensayo vírico rápido a VRS positivo. ^fUn sujeto mostró influenza A en el cultivo nasofaríngeo y un ensayo rápido positivo a influenza. No hubo otros solapamientos entre los resultados del ensayo vírico rápido y los cultivos.

los), y fue tratado consecuentemente, aunque el LCR se tomó > 12 horas después de la instauración del tratamiento antibiótico y no mostró crecimiento. Un niño de 4 años de edad con distrofia muscular presentó un síndrome neuroléptico maligno y un evidente *shock* séptico. Su temperatura alcanzó los 42,7 °C y falleció durante la hospitalización pese al enérgico tratamiento. En un aspirado traqueal tomado en el SU crecieron *Pseudomonas*. Dado que se recuperó el mismo organismo en los hemocultivos tomados en la autopsia, se consideró la causa de la sepsis. Una niña de 25 meses de edad con anemia drepanocítica, que acudió al SU con aspecto séptico, tuvo cultivos bacterianos y víricos positivos. El aspirado nasofaríngeo fue positivo a VRS, y en el hemocultivo creció un estreptococo alfa hemolítico, que fue considerado una bacteriemia verdadera por el servicio de enfermedades infecciosas durante la hospitalización. Otras etiologías de IBG fueron la gastroenteritis causada por *Shigella flexneri* y un absceso epidural en el que creció *Peptostreptococcus magnus*.

Al establecer el diagnóstico de IBG en el SU, dos de los 20 sujetos con IBG demostrada por cultivo tuvieron una radiografía de tórax compatible con neumonía lobar; también creció *S. pneumoniae* en la sangre de ambos. Los otros 2 sujetos con bacteriemia a *S. pneumoniae* tuvieron una radiografía de tórax normal. Ninguno de los 20 niños con cultivos bacterianos positivos fue diagnosticado de otitis media en la exploración física.

El número de sujetos con enfermedad vírica demostrada por cultivo o por prueba rápida fue de 22 de 103, 21,4%, e incluyó a 7 con adenovirus, 1 con picornavirus, 2 con enterovirus, 6 con VRS, 5 con influenza A, 1 con CMV y 1 con parainfluenza 3. De los 6 sujetos con VRS, uno presentó adenovirus en un lavado nasofaríngeo y otro una bacteriemia estreptocócica alfa hemolítica. Los 2 sujetos con adenovirus en los coprocultivos víricos también presentaron adenovirus en los cultivos nasofaríngeos, mientras que los 2 con enterovirus en las heces tuvieron cultivos víricos nasofaríngeos negativos. Tres de los 22 sujetos con enfermedad vírica demostrada mostraron un infiltrado lobar en la radiografía de tórax. El diagnóstico de estos sujetos fue coinfección con adenovirus y VRS, adenovirus aislado e influenza A. Sólo un niño del grupo de enfermedad vírica, también con influenza A, fue diagnosticado de otitis media en la exploración física.

De los 62 sujetos restantes con hiperpirexia, 60 fueron diagnosticados de enfermedad febril con cultivos negativos. Un niño de 7 años de edad desarrolló un síndrome neuroléptico maligno como respuesta al mal funcionamiento de su derivación ventriculoperitoneal. Una niña de 16 años de edad con dilatadores renales y pielonefritis recurrente fue diagnosticada finalmente de lupus eritematoso sistémico de nueva aparición durante la hospitalización. De los 60 con cultivos negativos y sin diagnóstico de la fiebre, 13 tuvieron una radiografía de tórax con un infiltrado lobar compatible con neumonía y 11 fueron diagnosticados de otitis media en la exploración física (incluyendo 2 con neumonía y otitis media). Es interesante destacar que, aun cuando las temperaturas diurnas de Houston, Texas, superan los 32,2 °C durante varios meses al año, ninguno de los niños con hiperpirexia en el SU tuvo una enfermedad relacionada con el calor ni un diagnóstico de hipertermia secundaria a la ingestión.

Evolución

De los 103 sujetos, 28 (27,2%) ingresaron en el hospital y 75 (72,8%) fueron dados de alta a su domicilio. Como describimos anteriormente, un sujeto con distrofia muscular falleció de síndrome neuroléptico maligno y sepsis. De los dados de alta a su domicilio, 35 (46,7%) recibieron ceftriaxona intramuscular y 1 (1,3%) cefotaxima intravenosa antes del alta. De los 39 sujetos que no recibieron antibióticos intramusculares o intravenosos en el SU, 10 (25,6%) regresaron al domicilio con una prescripción de antibióticos. Los 8 sujetos con otitis media dados de alta a su domicilio desde el SU recibieron una prescripción de antibióticos. De los 29 que no recibieron antibióticos ni prescripción de antibióticos en el SU, 3 tuvieron una IBG. Uno de los sujetos con IBG no tratada fue una niña de 16 meses de edad, que acudió con una convulsión febril tras 3 días de fiebre. En su he-

TABLA 5. Factores de predicción de la infección bacteriana en 103 sujetos con hiperpirexia

Variable	Bacteriana (N = 20)	
	Frecuencia (%)	Odds ratio (IC 95%)
Edad (meses)		
3-35	14 (70)	Referencia
≥ 36	6 (30)	3,13 (0,98-10,01)
Alteración previa	7 (35)	3,19 (1,06-9,61)
Duración de la fiebre		
< 24 horas	8 (40)	Referencia
24 a < 48 horas	3 (15)	0,30 (0,07-1,26)
≥ 48 horas	9 (45)	1,04 (0,35-3,12)
Síntomas víricos		
Rinorrea	7 (35)	0,27 (0,09-0,76)
Vómitos	6 (30)	0,76 (0,26-2,18)
Diarrea	7 (35)	3,93 (1,27-12,19)
Inyección conjuntival	1 (5)	0,43 (0,05-3,63)
Cualquier síntoma vírico	12 (60)	0,33 (0,12-0,95)
Recuento leucocitario (10 ³)		
< 15	11 (55)	Referencia
≥ 15	9 (45)	0,78 (0,29-2,08)
Cifra absoluta de neutrófilos (10 ³)		
< 10	9 (45)	Referencia
≥ 10	11 (55)	1,11 (0,41-2,96)

emocultivo creció *E. coli*. Otro sujeto con IBG no tratada fue una niña de 14 meses de edad con poliquistosis renal que acudió con fiebre y diarrea. Posteriormente creció *Enterobacter cloacae* en el hemocultivo. También creció *Enterobacter cloacae* en el urincultivo de una niña de 10 meses de edad. El recuento leucocitario de estas niñas, 11,9, 6,8 y 10,9 10³ células/mm³ respectivamente, no estuvo notablemente aumentado, y desde luego fue menor que la mediana del recuento leucocitario de los sujetos con hiperpirexia (15 10³ células/mm³). Estos recuentos leucocitarios, relativamente normales, pudieron inducir al médico a sospechar erróneamente una etiología vírica. Según la pauta del SU, todos los sujetos con hiperpirexia fueron orientados al seguimiento por su médico de asistencia primaria al día siguiente.

Factores de predicción de la IBG

La tabla 5 presenta las *odds ratios* de las asociaciones entre las posibles variables de predicción y las enfermedades bacterianas confirmadas. Hubo una tendencia al aumento del riesgo de infección bacteriana en los niños de ≥ 36 meses de edad. Como era de esperar, la presencia de una alteración médica subyacente se asoció con un aumento del riesgo de enfermedad bacteriana. La incidencia de IBG en los niños con enfermedad subyacente fue de 7 de 19, 36,8%, mientras que en los niños sin enfermedad subyacente fue de 13 de 84, 15,5%. La presencia de rinorrea o de cualquier síntoma vírico se asoció con una disminución del riesgo de infección bacteriana. Sin embargo, la presencia de diarrea se asoció con un aumento del riesgo de infección bacteriana. No hubo factores significativos de predicción de enfermedad vírica, aunque la existencia de cualquier síntoma vírico se acercó a la significación (OR 2,08, IC 95% 0,56-7,76). Ni el recuento leucocitario ni la cifra absoluta de neutrófilos predijeron la infección bacteriana o vírica, tanto en la *odds ratio* como en la curva ROC. De forma similar, el recuento absoluto de bandas no predijo la infección bacteriana ni la vírica. La mediana del recuento leucocitario en la infección vírica (15,3 10³ células/mm³) fue

ligeramente mayor que en la bacteriana (14,4 $\times 10^3$ células/mm³, IQR 10,5-24,2), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. De los 5 sujetos con prueba rápida vírica positiva (3 VRS, 2 influenza), 1 tuvo una bacteriemia concurrente, 2 una radiografía de tórax compatible con una neumonía lobar, 4 necesitaron hospitalización y todos menos 1 recibieron tratamiento con antibióticos.

DISCUSIÓN

Según estos resultados, los niños que acuden al SU con hiperpirexia corren un alto riesgo de IBG. Corren el mismo alto riesgo de enfermedad vírica, y se observó la coexistencia de enfermedad bacteriana y vírica en 1 caso (1%). Aparte de la presencia de una alteración médica previa, como una anomalía anatómica predisponente a la infección, ningún factor predijo la IBG en vez de la infección vírica. En concreto, el recuento leucocitario no pudo distinguir entre infección bacteriana y vírica, y un recuento leucocitario casi normal pudo inducir a la falta de prescripción de antibióticos a 3 niños con IBG. De forma similar, los síntomas víricos no constituyeron una guía fidedigna para la etiología de la fiebre, ya que los síntomas víricos, en conjunto, se asociaron con un menor riesgo de IBG, pero la diarrea se asoció con un aumento del riesgo. La asociación entre diarrea y enfermedad bacteriana fue sorprendente. Una posible explicación es que la diarrea pueda ser un síntoma más habitual de presentación de la infección urinaria que lo generalmente reconocido⁹. Nuestros resultados indican que debemos considerar el tratamiento antibiótico en todos los niños con una temperatura rectal > 41 °C y sin etiología vírica demostrada, especialmente los que presentan una enfermedad crónica subyacente.

La mayor sensibilidad y accesibilidad de los ensayos víricos rápidos ha desembocado en un mayor conocimiento de la coinfección bacteriana y vírica. Según nuestros resultados, un ensayo vírico rápido positivo puede no constituir evidencia suficiente para no instaurar un tratamiento antibiótico, ya que 1 de 103 sujetos (1%) tuvo una coinfección bacteriana y vírica. Sin embargo, los síntomas de presentación en este sujeto justificaron la hospitalización. Un estudio realizado en el mismo SU sobre niños febriles de 0-36 meses de edad observó que la prevalencia de IBG en los niños con un ensayo antigénico rápido positivo a influenza A fue menor que en los niños sin gripe confirmada¹⁰. Sin embargo, la tasa de infección bacteriana con cultivo positivo en ese estudio fue de 3 de los 163 niños con gripe, 1,8%. Dos recientes estudios sobre niños hospitalizados con neumonía contraída en la comunidad encontraron una prevalencia de coinfección bacteriana y vírica del 23-35% en los niños con infiltrado lobar en la radiografía de tórax^{11,12}. Los signos y síntomas clínicos, incluyendo los hallazgos radiológicos, no constituyeron una guía fidedigna de la etiología vírica o bacteriana. En nuestro estudio, 3 de los 18 niños (16,7%) con infiltrado lobar en la radiografía de tórax tenían una enfermedad vírica demostrada. Aunque estos niños tuvieron hemocultivos negativos, pudieron padecer una neumonía bacteriana no detectada sobreimpuesta a una infección vírica. La respuesta inmunitaria a las infecciones víricas respiratorias también puede predisponer a posteriores

infecciones víricas¹³. Es dudoso si los pacientes clínicamente estables con hiperpirexia y ensayo vírico rápido positivo deben recibir antibióticos de forma rutinaria, aunque parece prudente seguir tratando con antibióticos a todos los niños con un infiltrado lobar en la radiografía de tórax.

Nuestros hallazgos deben interpretarse teniendo en cuenta que el tamaño de la muestra se limitó a los 103 niños que presentaron hiperpirexia durante los 2 años del período de estudio. El tamaño de la muestra pudo hacernos infravalorar la potencia de la asociación de una edad ≥ 36 meses con la IBG. Sin embargo, no es probable que el tamaño de nuestra muestra afectase al valor de predicción de la infección bacteriana del recuento leucocitario, ya que su media en la infección vírica fue en realidad mayor que en la infección bacteriana. Que sepamos, el nuestro es el estudio prospectivo de mayor tamaño sobre la hiperpirexia en los niños.

Otro factor que modifica la aplicabilidad de los resultados de nuestro estudio es que fue realizado antes del empleo generalizado de la vacuna neumocócica conjugada en los niños. Sin embargo, el *S. pneumoniae* fue el agente causal de sólo 4 de los 20 casos de IBG confirmada, 20%. Suponiendo una eficacia, penetración y cobertura de cepas vacunal del 100%, 16 de los 103 niños con hiperpirexia (15,5%) seguirían padeciendo una IBG pese al empleo de la vacuna neumocócica conjugada. No recogimos datos del estado de inmunización de las vacunas disponibles en el momento de la toma de datos porque el recuerdo de los padres en el SU puede ser inexacto. Como esperábamos, ninguno de los niños de este estudio tuvo una infección demostrada por *Haemophilus influenzae*. Aparte del *S. pneumoniae*, los agentes causantes de la IBG en nuestros sujetos no hubieran sido evitables mediante la vacunación.

No se identificó la etiología de la fiebre en la mayoría de los niños febriles de este estudio (60 de 103, 58%). Sospechamos que los virus fueron responsables de muchas de las enfermedades febriles inespecíficas. El virus del herpes humano 6 (VHH-6) es una causa documentada de enfermedad febril en la población pediátrica¹⁴, y durante este estudio no se realizó el ensayo de VHH-6. Muchos virus no son identificables, y el ensayo vírico tiene una sensibilidad inferior al 100%. Las enfermedades todavía en evolución a un patrón identificable, como un exantema vírico característico, habrían sido clasificadas de enfermedad febril inespecífica. Sin embargo, como la bacteriemia puede ser intermitente y nuestro estudio tomó los datos de una sola vista al SU, alguno de los sujetos sin etiología identificada de la fiebre también podrían haber padecido una IBG.

Una observación interesante de nuestro estudio es que ninguno de los niños con hiperpirexia tuvo menos de 3 meses de edad. Sólo un niño con hiperpirexia tuvo 3 meses de edad, y fue diagnosticado de meningitis y de infección urinaria y bacteriemia por *E. coli*. Es posible que los lactantes tan pequeños no puedan elevar la temperatura por encima de 41 °C; un estudio observó que el metabolismo de los neonatos disminuye en respuesta a la infección¹⁵. Otra observación interesante es que ningún niño llegó al SU con hiperpirexia secundaria a una enfermedad relacionada con el calor. Sospechamos que el tratamiento prehospitario enérgico para disminuir la temperatura corporal de los niños con enfermedad por el

calor explica la ausencia de casos de hiperpirexia inducida por el calor entre los niños visitados en un atareado SU de Houston, Texas, durante un período de 2 años.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio es el ensayo prospectivo de mayor tamaño sobre hiperpirexia en la época posterior a la vacunación frente al *Haemophilus influenzae* tipo b. Concluimos que la hiperpirexia es una emergencia médica que comporta un alto riesgo de IBG. Estos hallazgos seguirían siendo ciertos tras la posterior introducción de la vacuna neumocócica conjugada. Aconsejamos el tratamiento antibiótico de todos los niños con hiperpirexia que no sufran una enfermedad vírica confirmada, y el de todos los niños con hiperpirexia y una enfermedad vírica confirmada que necesitan la hospitalización. La hiperpirexia obliga a una evaluación médica de la IBG.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue financiado por la beca USPHS HD42014.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mellor MFA. Heat-induced illness. En: Barkin R, Caputo G, editores. Pediatric emergency medicine: concepts and clinical practice. St Louis, MO: Mosby; 1997. p. 496-9.
2. Supure JS. Hyperpyrexia in children: clinical implications. *Pediatr Emerg Care*. 1987;3:10-2.
3. Press S, Fawcett NP. Association of temperature greater than 41.1°C (106°F) with serious illness. *Clin Pediatr (Phila)*. 1985;24:21-5.
4. Olson KR, Benowitz NL. Environmental and drug-induced hyperthermia. *Emerg Med Clin North Am*. 1984;2:459-74.
5. McCarthy PL, Donlan TF. Hyperpyrexia in children: eight-year emergency room experience. *Am J Dis Child*. 1976;130:849-51.
6. Alpert G, Hibbert E, Fleisher GR. Case-control study of hyperpyrexia in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1990;9:161-3.
7. Stanley R, Pagon Z, Bachur R. Hyperpyrexia among infants younger than 3 months. *Pediatr Emerg Care*. 2005;21:291-4.
8. Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, et al. Decline of childhood *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. *JAMA*. 1993;269:221-6.
9. Elzouki AY, Mir NA, Jeswal OP. Symptomatic urinary tract infection in pediatric patients: a developmental aspect. *Int J Pediatr Nephrol*. 1985;6:267-70.
10. Smitherman HF, Caviness AC, Macias 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.
11. Tsolia MN, Psarras S, Bossios A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized school age children: evidence for high prevalence of viral infections. *Clin Infect Dis*. 2004;39:681-6.
12. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics*. 2004;113:701-7.
13. Beadling C, Slifka MK. How do viral infections predispose patients to bacterial infections? *Curr Opin Infect Dis*. 2004;17:185-91.
14. Zerr DM, Meier AS, Selke SS, et al. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *N Engl J Med*. 2005;352:768-76.
15. Fleming PJ, Howell T, Clements M, Lucas J. Thermal balance and metabolic rate during upper respiratory tract infection in infants. *Arch Dis Child*. 1994;70:187-91.