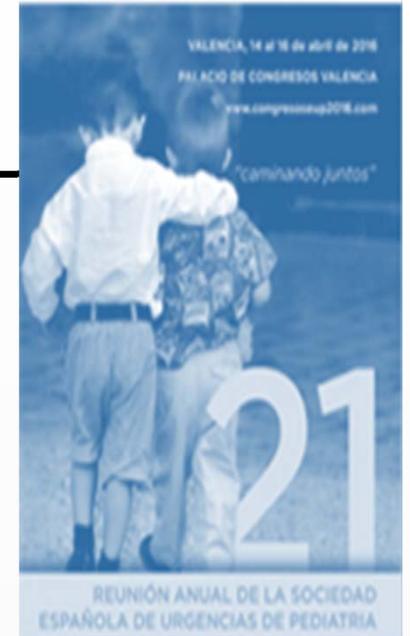


Expresión del marcador CD64 en monocitos de sangre periférica en el síndrome febril sin foco de niños menores de tres meses.



David Andina Martínez¹, Alberto García Salido², Mercedes De La Torre Espí¹, Ana Serrano González², Manuel Ramírez Orellana³

¹ Servicio de Urgencias Pediátricas, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.

² Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.

³ Fundación para la Investigación Biomédica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.

INTRODUCCIÓN

- No existen potenciales conflictos de intereses que declarar.
- **Accésit IV Beca SEUP de investigación en urgencias pediátricas (abril 2014):**
 - Dotación de 1.800 euros.
- Presentación **resultados preliminares** en el Congreso Extraordinario de la AEP (junio 2014):
 - 4 meses de estudio, 19 pacientes.
 - Se obtienen resultados **significativos**.

Fiebre sin foco... ¿otra vez?

- Los **lactantes menores de 3 meses** con **Fiebre sin Foco (FSF)** tienen más riesgo de padecer una **Infección Bacteriana Potencialmente Grave (IBPG)**.
- Establecer qué pacientes tienen un mayor riesgo de IBPG es fundamental.
- Actualmente se aplican **protocolos que incluyen varias pruebas complementarias**.
- Búsqueda de **nuevas pruebas diagnósticas** sencillas, de rápida realización y con una elevada especificidad y sensibilidad.

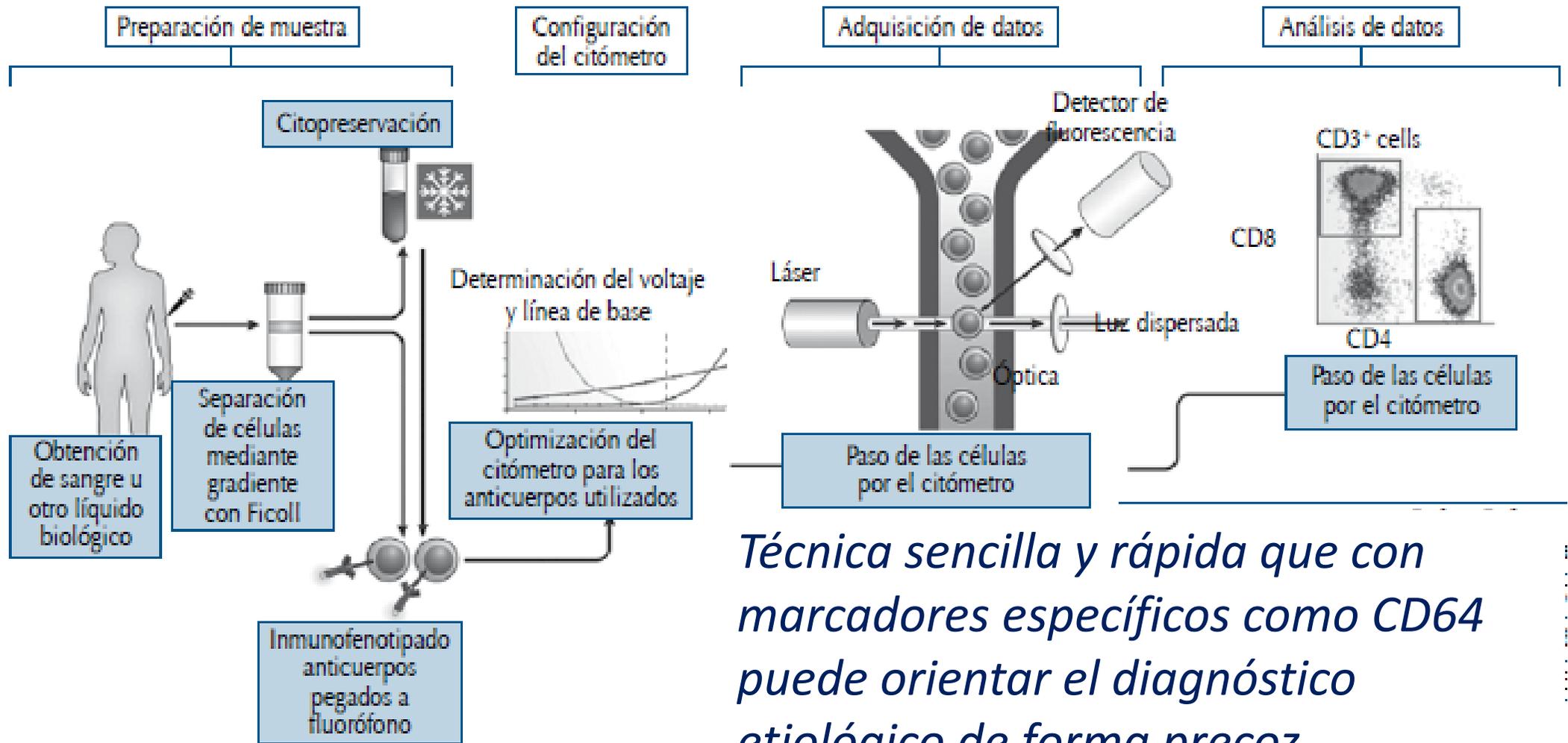
¿Por qué CD64?

- **Antígeno CD64:** receptor Fc inmunoglobulínico situado en la superficie de monocitos, macrófagos y neutrófilos activados.
- El **aumento en superficie de CD64** se relaciona directamente con la intensidad del estímulo recibido por las citoquinas inflamatorias.
- La **expresión del marcador CD64 en monocitos de sangre periférica** en el niño con FSF no está descrita.

Antígeno CD64 e infección

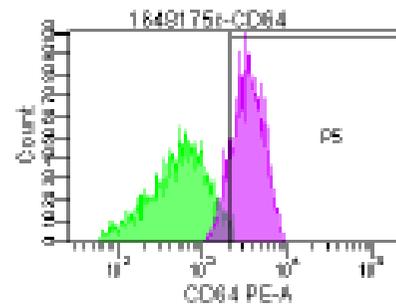
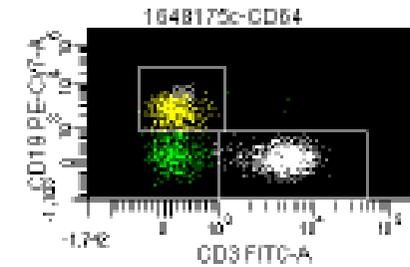
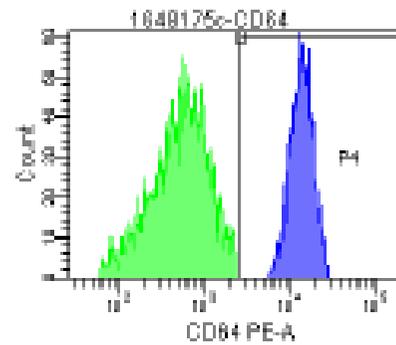
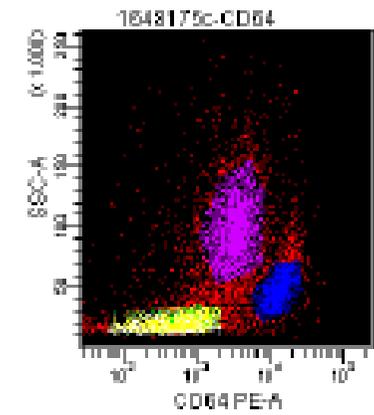
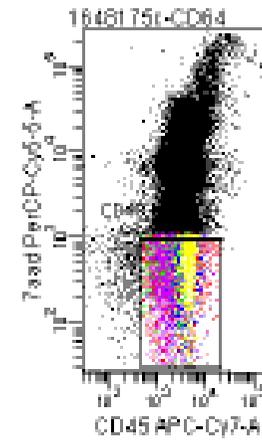
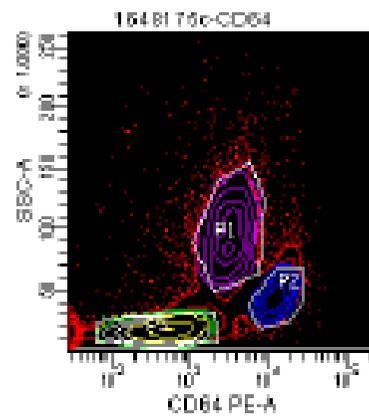
- La expresión de CD64 aumenta específicamente como respuesta a la infección bacteriana:
 - Población pediátrica
 - Rudensky B, Sirota G, et al. *Neutrophil CD64 expression as a diagnostic marker of bacterial infection in febrile children presenting to a hospital emergency department.* **Pediatr Emerg Care. 2008** n=70
 - Neonatos
 - Streimish I, Bizzarro M, et al. *Neutrophil CD64 as a diagnostic marker in neonatal sepsis.* **Pediatr Infect Dis J. 2012** n=75
 - Adultos
 - Cid J, Aguinaco R, et al. *Neutrophil CD64 expression as marker of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis.* **J Infect. 2010**

Citometría de flujo



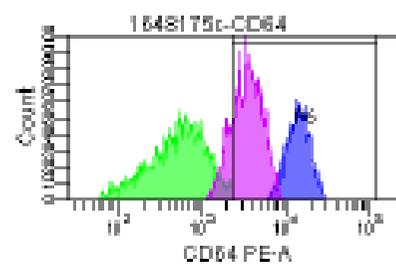
Técnica sencilla y rápida que con marcadores específicos como CD64 puede orientar el diagnóstico etiológico de forma precoz.

Citometría de flujo



Experiment Name: PRUEBA FM3M_001

Population	CD64 PE-A Mean
P1	3,682
P5	3,689
P2	14,508
P4	14,508
P3	646
P7	587
P8	680
P6	8,288



Tube: CD64

Population	#Events	%Parent	%Total
All Events	50,000	####	100.0
CD45+MWR8	8,464	16.9	16.9
P1	2,400	28.4	4.8
P5	2,094	87.1	4.2
P2	1,162	13.7	2.3
P4	1,162	100.0	2.3
P3	2,272	36.8	4.5
P7	1,320	58.1	2.6
P8	601	26.5	1.2
P6	4,196	49.4	8.4

OBJETIVOS

1. Determinar la expresión de CD64 en monocitos de sangre periférica en lactantes menores de tres meses con FSF.
2. Correlacionar la expresión de CD64 con los parámetros clínicos y analíticos habitualmente utilizados en estos pacientes.
3. Determinar su posible valor como herramienta diagnóstica en caso de IBPG.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Estudio prospectivo observacional.
- Duración: 2 años (octubre 2013 – septiembre 2015).
- Un Servicio de Urgencias Pediátricas de un hospital terciario.
- Aprobado por el Comité de Ética.

MATERIAL Y MÉTODOS

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Niños con < 90 días con FSF.
- Consentimiento informado.
- Datos obligatorios clínicos y analíticos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes en los que faltaba algún dato obligatorio.
- Falta de consentimiento informado.

DEFINICIONES

FIEBRE: más de 38°C objetivados en casa o en el SU.

IBPG: aislamiento de una bacteria patógena en sangre o LCR, ITU o el aislamiento de una bacteria patógena en otro líquido estéril.

MATERIAL Y MÉTODOS

- La expresión de CD64 en monocitos se analiza mediante **citometría de flujo** en 0,5 ml de sangre periférica:
 - máximo de 48 horas tras la extracción.
- Recogida de los datos clínicos, analíticos y bacteriológicos obligatorios.
- Análisis descriptivo y correlación de los parámetros de citometría obtenidos con los datos clínicos y analíticos.
- Significación si $p < 0,05$.

RESULTADOS

137.679 pacientes atendidos entre octubre 2013 y septiembre 2015

4.525 lactantes menores de 90 días

626 lactantes febriles menores de 90 días

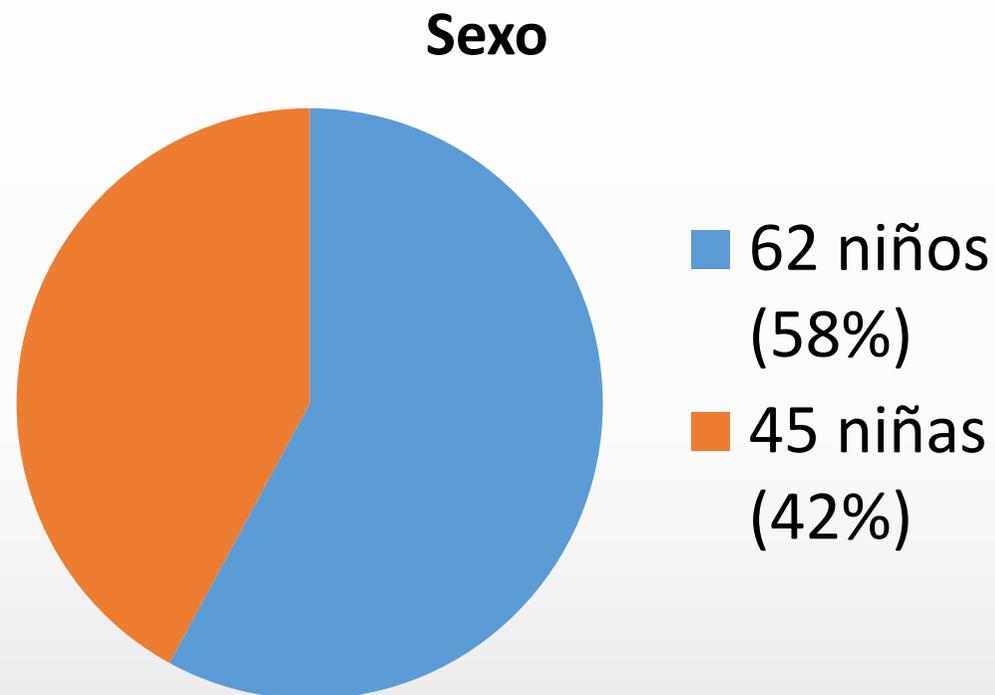
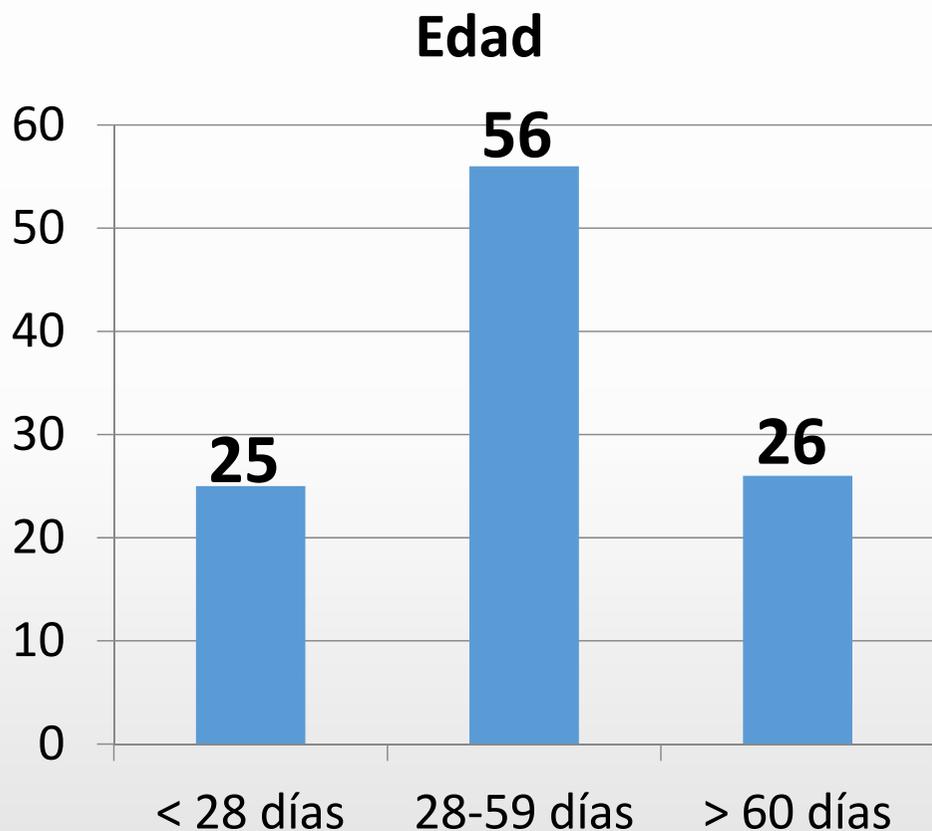
285 lactantes menores de 90 días con FSF

19 pacientes no dan CI

159 pacientes no se extrae / no se procesa / no es válida la muestra

107 lactantes menores de 90 días con FSF incluidos en el estudio

RESULTADOS: 107 pacientes

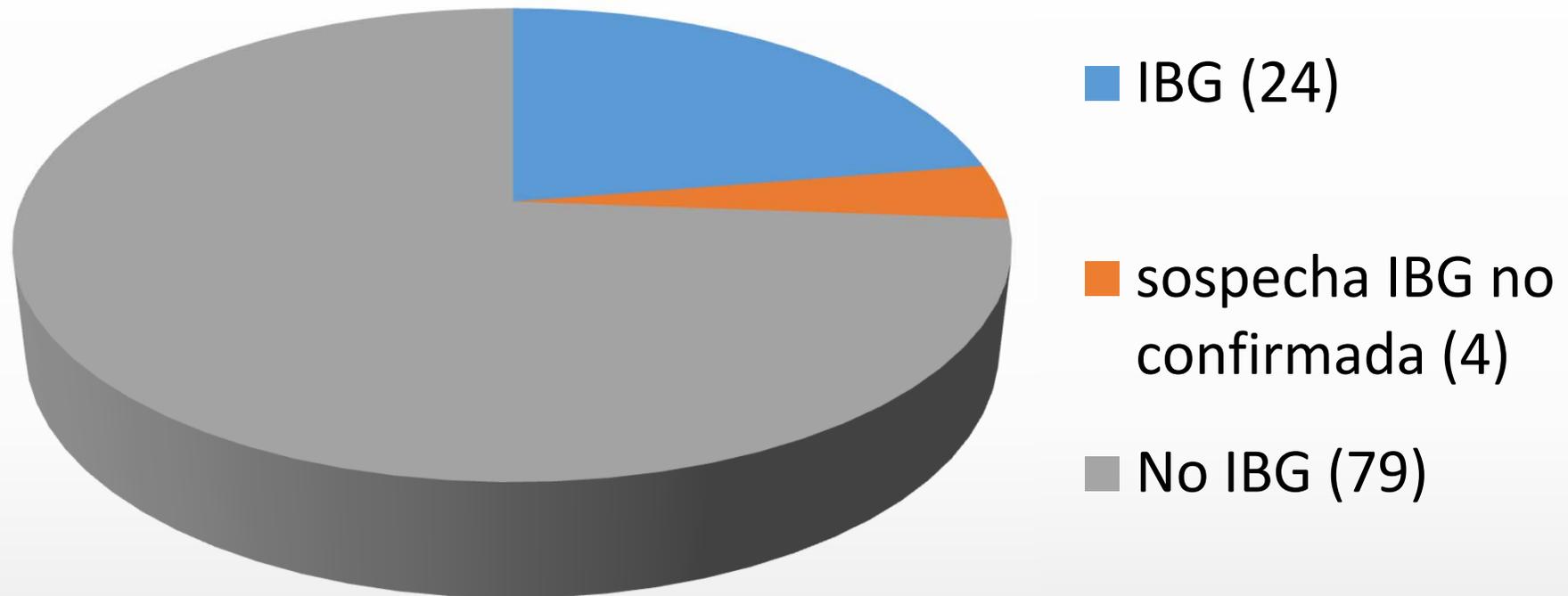


Mediana de edad de los lactantes: **40 días** (IQ 29 - 58).

RESULTADOS: 107 pacientes

- Mediana de evolución de la fiebre: **3 horas** (IQ 1 - 12).
 - 71 niños (66,3%) < 6 horas.
 - 88 niños (82,2%) < 12 horas.
- El 89,7% eran **previamente sanos**.
- El 87,8% presentaban **buen estado general**.
- El 50,4% precisaron ingreso hospitalario:
 - Mediana días de ingreso: **4 días** (IQ 3 -7).
- El 34,7% de los pacientes recibieron tratamiento antibiótico.

RESULTADOS: 107 pacientes



- 24 pacientes presentaban una **IBPG** (22,5%):
 - 19 ITU (18%)
 - 4 Bacteriemias (3,8%)
 - 1 Sepsis (0,9%)

RESULTADOS: 107 pacientes

MICROBIOLOGÍA 24 IBPG		
	N	%
<i>E. Coli</i>	16	62,2%
<i>S. agalactiae</i>	2	8,3%
<i>K. pneumoniae</i>	2	8,3%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	4,1%
<i>Citrobacter koseri</i>	1	4,1%
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	4,1%
<i>S. epidermidis</i>	1	4,1%

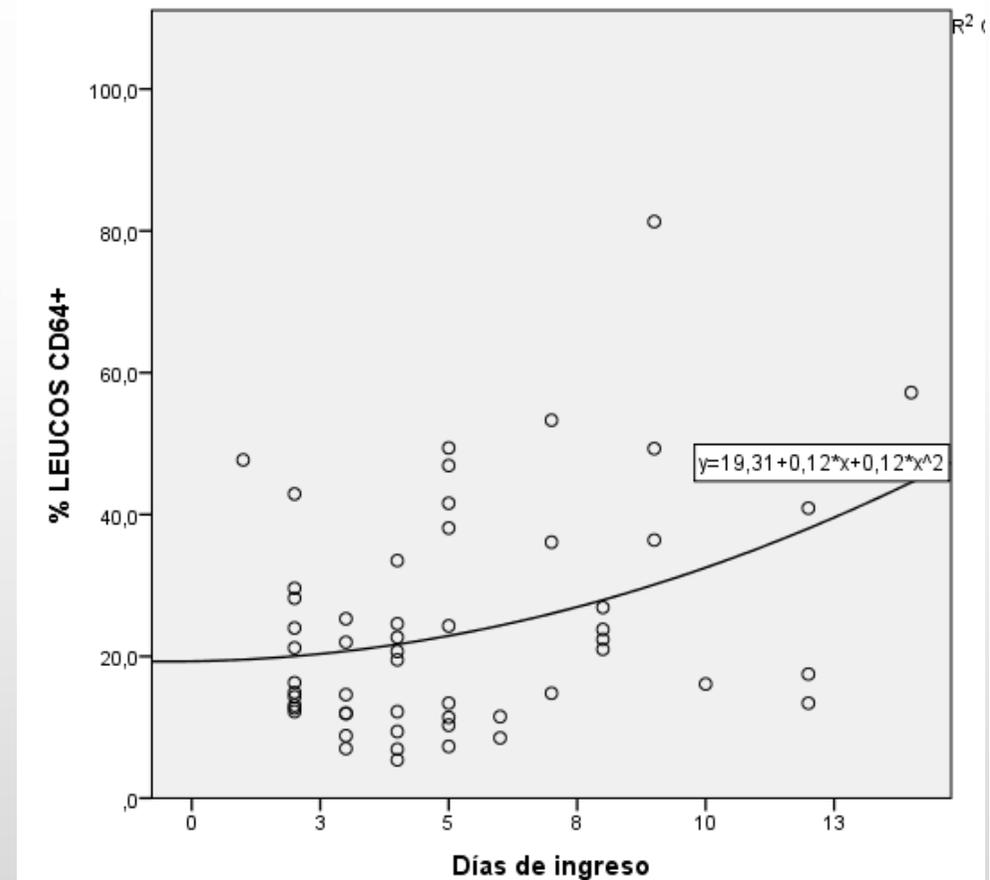
RESULTADOS CITOMETRIA (I)

	IBPG	No IBPG
IFM CD64 en monocitos	8.060 (RI 5.000-14.500)	10.330 (RI 6.400-15.300)
% leucocitos CD64+	24,5% (RI 13,4%-36,8%)	17,9% (RI 12,0%-31,8%)

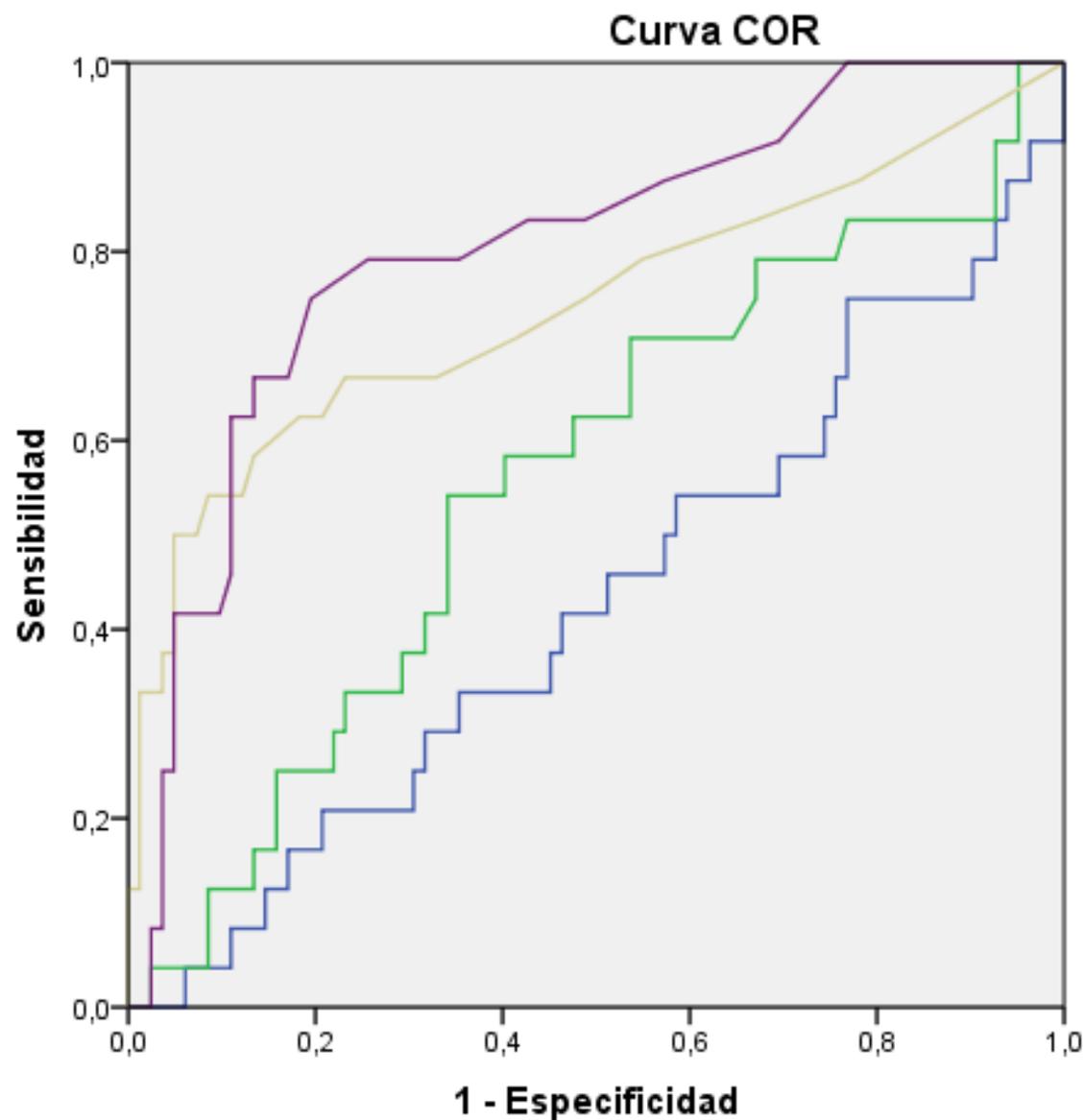
La diferencias no son estadísticamente significativas.

RESULTADOS CITOMETRIA (III)

- En el total de la población, la **IFM de CD64 en monocitos** no se correlaciona con la PCT, PCR ni con los días de ingreso.
- En el total de la población, el **% de leucocitos CD64 +** se correlaciona de forma positiva con los días de ingreso hospitalario ($r=0,338$; $p=0,012$). Existe una tendencia de forma positiva con PCT y PCR no estadísticamente significativa.



RESULTADOS CITOMETRIA (IV)



Área bajo la curva

Variable(s) de resultado de prueba	Área
IFM MONOS CD64+	,428
% LEUCOS CD64+	,561
PCR	,743
PCT	,805

Existen limitaciones

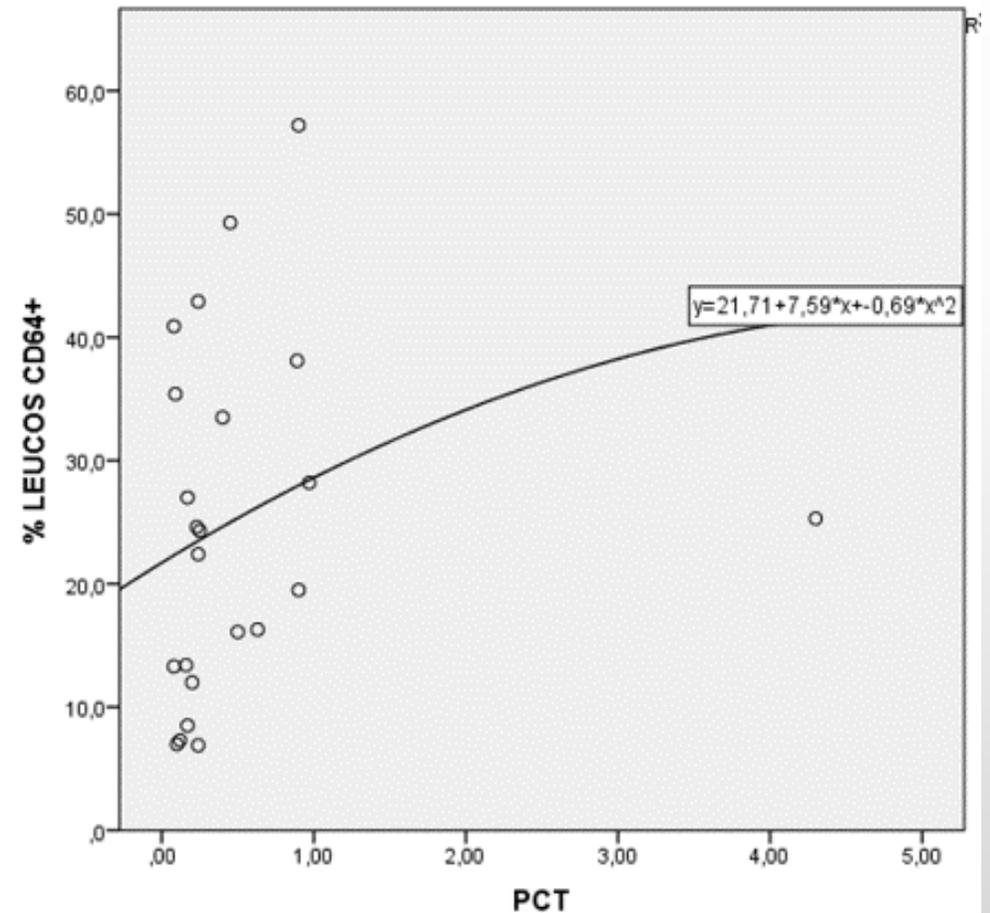
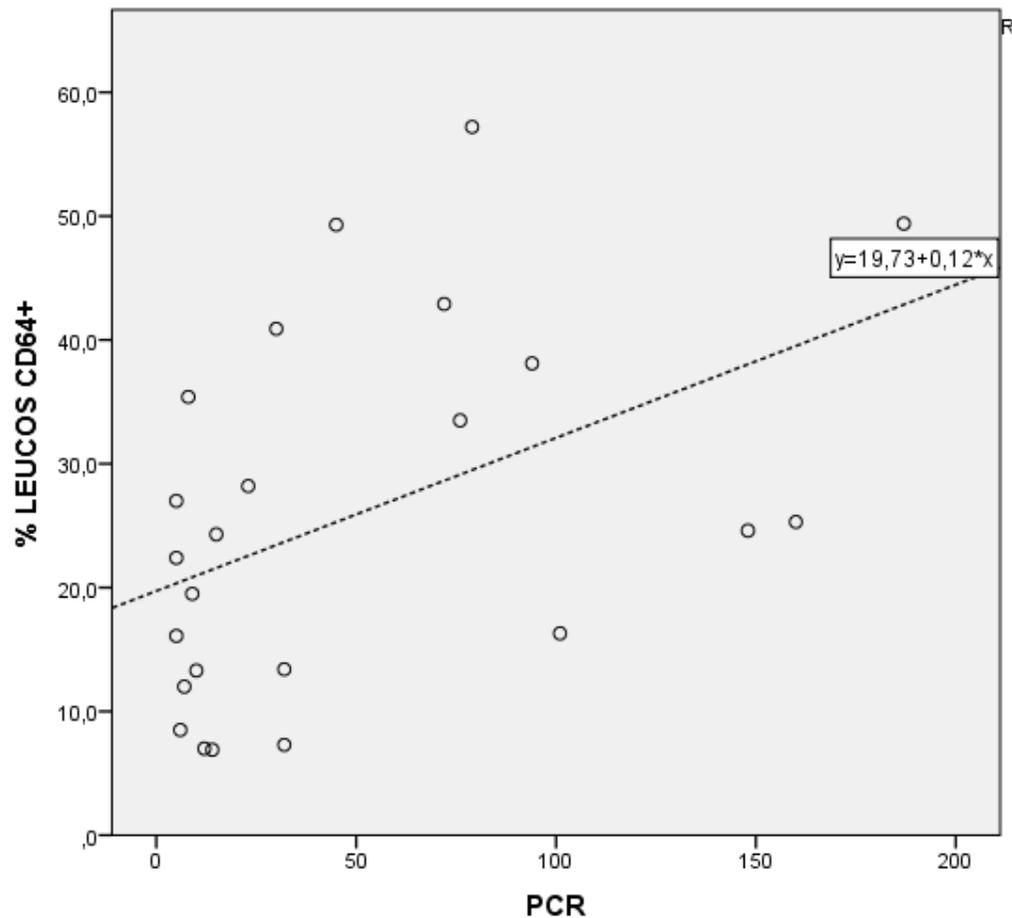
- El 62% de los lactantes con FSF atendidos no fueron incluidos en el estudio:
 - necesidad de procesamiento de las muestras en 48 horas.
 - extracción dificultosa en lactantes.
 - rechazo de los padres.
- Dificultad al clasificar pacientes con alta sospecha de IBPG sin confirmación bacteriológica:
 - rentabilidad de los cultivos.

CONCLUSIONES

- La **IFM de CD64 en monocitos** no tiene valor como herramienta diagnóstica en el lactante menor de 3 meses con FSF.
- Los hallazgos respecto al **% de leucocitos CD64+** en nuestro estudio sugieren que la **expresión de CD64 en neutrófilos** sí podría ser de utilidad para establecer qué pacientes tienen un mayor riesgo de IBPG.

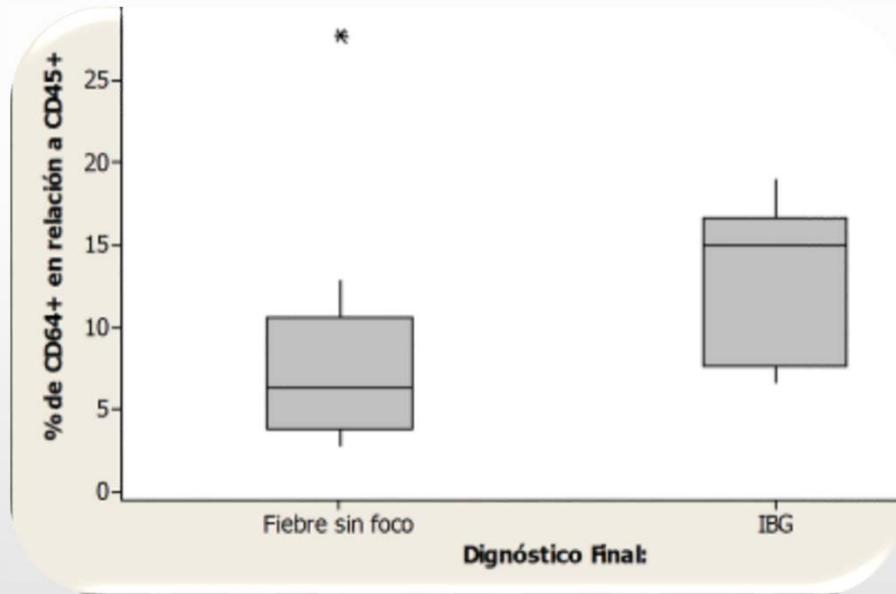
RESULTADOS CITOMETRIA (IV)

- En la población con IBPG, el **% de leucocitos CD64 positivos** se correlaciona de forma positiva con PCR, PCT y días de ingreso.



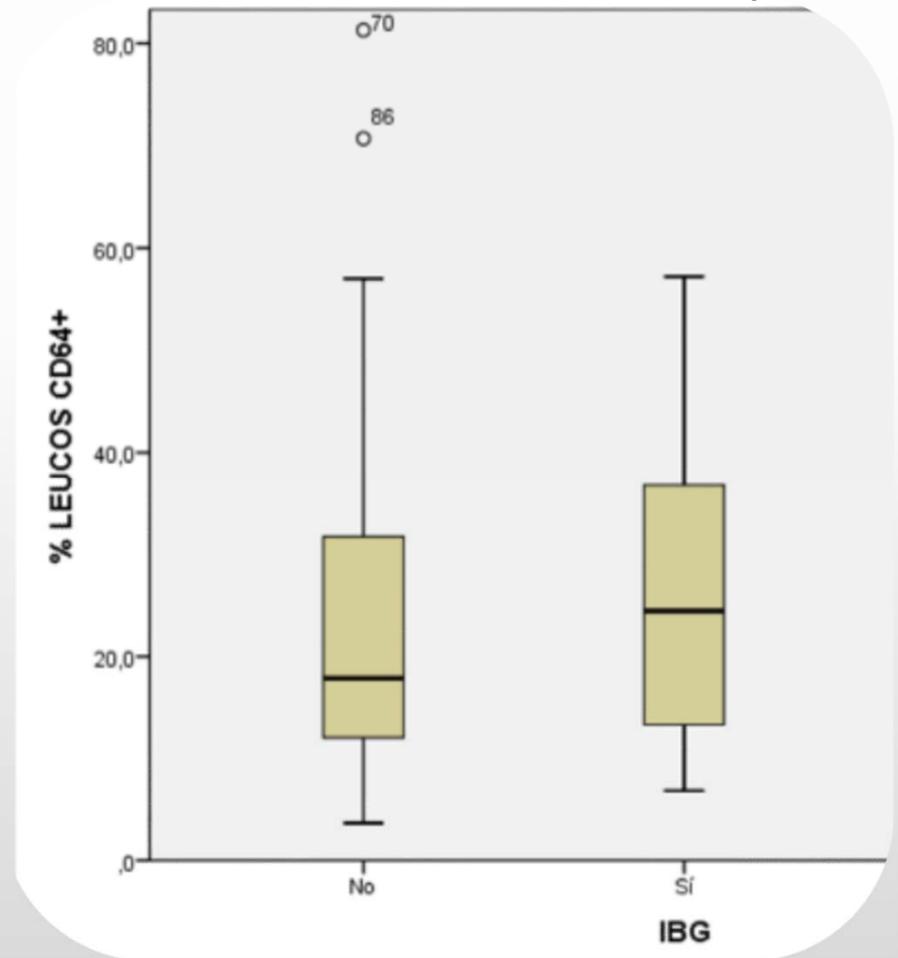
RESULTADOS CITOMETRIA (II)

RESULTADOS PRELIMINARES
% LEUCOCITOS CD64+ (n=19)



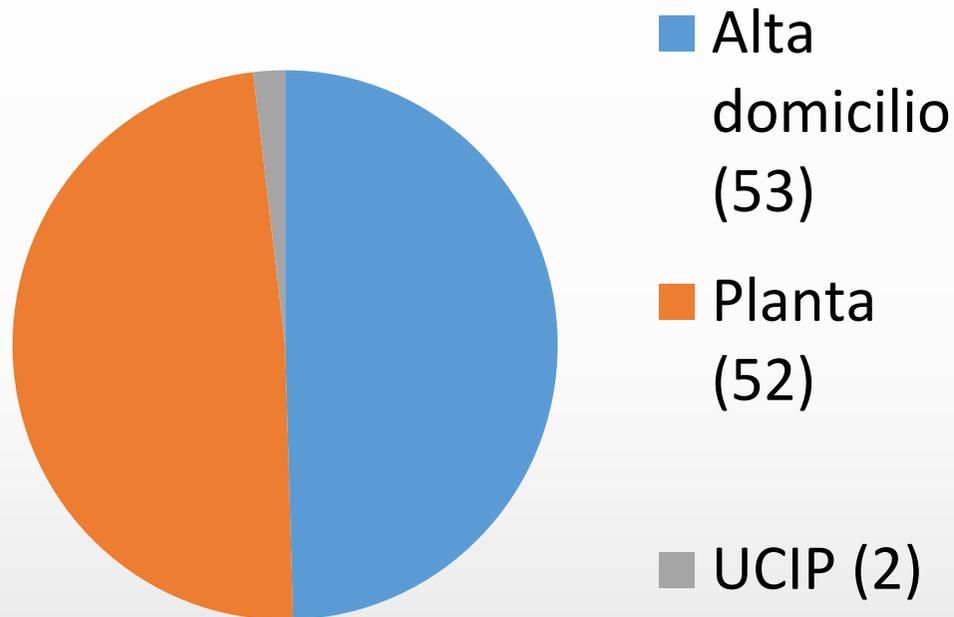
RESULTADOS FINALES

% LEUCOCITOS CD64+ (n=107)

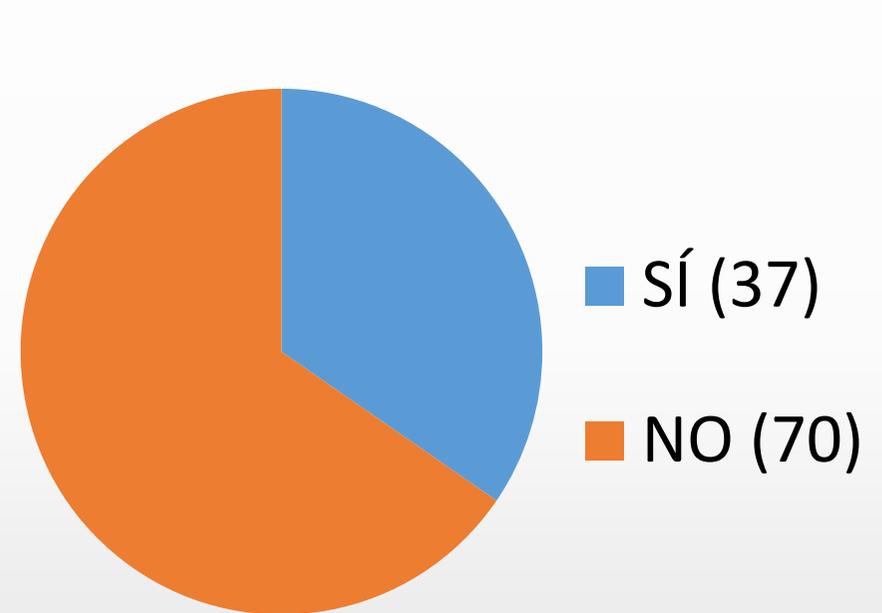


RESULTADOS: 107 pacientes

Destino



Tratamiento antibiótico



- Mediana días de ingreso: **4 días** (IQ 3 -7).
- **No** hubo ningún fallecimiento ni ninguna secuela grave.