



CARTA CIENTÍFICA

La expresión de CD64 en neutrófilos aumenta en lactantes menores de tres meses con fiebre sin foco: estudio piloto en urgencias pediátricas

Neutrophil CD64 expression increases in infants aged less than 3 months with fever without source: pilot study in the paediatric emergency care setting

Sra. Editora,

La fiebre sin foco (FSF) en lactantes menores de 90 días es un motivo común de consulta en los servicios de urgencias pediátricas (SUP). Actualmente, la evaluación clínica, el hemograma, las pruebas microbiológicas rápidas y los marcadores bioquímicos y hematológicos específicos (incluyendo el recuento leucocitario, la proteína C-reactiva sérica [PCR] y la procalcitonina [PCT]) se utilizan para guiar el diagnóstico etiológico presuntivo y el manejo del paciente¹.

El análisis de la respuesta inmune mediante citometría de flujo (CF) en procesos infecciosos está adquiriendo relevancia en la práctica clínica². La CF determina la presencia o ausencia de proteínas de superficie leucocitarias ligadas a un fluorocromo mediante su estimulación con láser³. Uno de los antígenos más estudiados es el CD64, un receptor Fc inmunoglobulínico expresado de forma constitutiva en la superficie de los monocitos y los macrófagos. Su expresión aumenta en estas células y surge en los neutrófilos en respuesta a las citoquinas inflamatorias⁴.

En el caso del CD64, el porcentaje de neutrófilos positivos y su expresión en la superficie parecen ser superiores en las infecciones bacterianas en comparación con las virales⁵. Por lo tanto, el CD64 se ha propuesto como un potencial biomarcador infeccioso³. Además, el hecho de que la determinación de CD64 requiera una cantidad mínima de sangre, así como su especificidad, hacen que este marcador sea de particular interés en los lactantes⁵.

Esta carta científica presenta los resultados del estudio piloto que evaluó la viabilidad del uso del CD64 como biomarcador de infección en lactantes menores de 90 días con FSF atendidos en SUP. El objetivo principal fue describir las poblaciones leucocitarias y la expresión de CD64 en

neutrófilos. Los hallazgos obtenidos se compararon con los de una cohorte de niños sanos y se estudió su correlación con biomarcadores clásicos de infección.

Se llevó a cabo un estudio piloto unicéntrico prospectivo y descriptivo. El protocolo de estudio fue aprobado por el comité ético del hospital (código R-0049/20). Se recogieron datos clínicos, analíticos y citométricos (CF) tras recibir el consentimiento a la participación de los padres o cuidador/a. La CF se llevó a cabo en especímenes de 100 μ L de sangre obtenidas del volumen restante de la muestra obtenida para el hemograma en el SUP. Se determinaron las subpoblaciones leucocitarias y la expresión de CD64 en neutrófilos (metodología detallada en [Anexo 1](#)). Se incluyó a los lactantes menores de tres meses con FSF que acudieron al SUP entre septiembre de 2020 y octubre de 2023. Los datos recogidos se compararon con los datos publicados con anterioridad en muestras de 183 niños sanos².

El estudio incluyó a 28 pacientes, de los que 20 eran varones. La edad mediana fue de 45 días (rango intercuartílico [RIC]: 22-68), y la evolución mediana de la fiebre antes de la visita de cuatro horas (RIC: 2-12 horas). La mediana del recuento leucocitario fue de 10.600 células/ μ L (RIC: 7.300-15.200 células/ μ L), con un recuento absoluto de neutrófilos de 4.760 células/ μ L (RIC: 1.900-8.600 células/ μ L), un recuento absoluto de linfocitos de 3.900 células/ μ L (RIC: 2.400-6.000 células/ μ L), y un recuento absoluto de monocitos de 1.200 células/ μ L (RIC: 600-1.900 células/ μ L). Los recuentos leucocitarios, la expresión de CD64 y la comparación con los controles sanos se detallan en la [Tabla 1](#).

En la cohorte analizada, se identificaron 11 casos de infecciones del tracto urinario y tres de infección viral confirmados por reacción en cadena de la polimerasa. En los pacientes restantes, las pruebas microbiológicas resultaron negativas. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos. Las correlaciones con los biomarcadores clásicos se presentan en la [Tabla 2](#).

En el presente estudio, la expresión de CD64 en lactantes menores de 90 días con FSF fue superior en comparación con la observada en controles sanos. Además, se observó correlación con los biomarcadores clásicos.

Como ya se ha mencionado, los datos sobre el uso de la CF como prueba complementaria en el manejo de la FSF en urgencias pediátricas son muy escasos¹. En función de los resultados de nuestro estudio, el uso de CD64 parece de potencial interés. Esta proteína forma parte de la inmunidad innata⁶. Es crucial en las infecciones en lactantes menores

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2024.08.010>

1695-4033/© 2024 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: V. Antoñanzas Bernar, P. Storch de Gracia Calvo, I. Leoz Gordillo et al., La expresión de CD64 en neutrófilos aumenta en lactantes menores de tres meses con fiebre sin foco: estudio piloto en urgencias pediátricas, *Anales de Pediatría*, <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2024.08.010>

Tabla 1 Poblaciones leucocitarias y expresión de CD64. Comparación mediante la *U* de Mann-Whitney

	Lactantes < 3 meses con FSFn = 28	Controles sanos n = 183	<i>P</i>
Neutrófilos, % (RIC)	48,8 (28,46-58,5)	65,4 (52,8-76,1)	0,00
Monocitos, % (RIC)	12,5 (6,6-17,1)	3,8 (2-6)	0,00
Linfocitos, % (RIC)	33 (26,8-51,9)	21,8 (13,2-32,2)	0,00
Linfocitos CD8, % (RIC)	20,3 (15,6-26,7)	26,1 (20-34)	0,002
Linfocitos CD4, % (RIC)	75,4 (70,3-79,7)	19 (14,9-23,7)	0,00
Cociente CD4/CD8 (RIC)	3,7 (2,7-5,2)	1,3 (0,94-2,1)	0,00
% neutrófilos CD64+ (RIC)	96,2 (68-99,5)	1,4 (0,3-6,7)	0,00
IFM CD64 neutrófilos	2.325 (1.688-4.197)	365 (300-500)	0,00
IFM CD64 monocitos	12.234 (5.808-24.380)	4.363 (3.566-5.418)	0,00

FSF: fiebre sin foco; IFM: intensidad de fluorescencia media; RIC: rango intercuartílico.

Tabla 2 Correlación con biomarcadores clásicos (Spearman)

	% neutrófilos CD64+	<i>P</i>	IFM, neutrófilos CD64+	<i>P</i>
Leucocitos totales	0,597	0,001	Sin correlación	
Neutrófilos totales	0,524	0,006	0,423	0,028
Linfocitos totales	0,390	0,49	Sin correlación	
Proteína C-reactiva	0,405	0,04	0,518	0,06
Procalcitonina	Sin correlación		0,401	0,038

Los leucocitos, neutrófilos y linfocitos se identificaron mediante tamaño y complejidad en el diagrama de puntos obtenido en la citometría de flujo (CF). Se analizó la correlación con los valores de los biomarcadores obtenidos en las muestras empleadas en la CF. La intensidad de fluorescencia media (IFM) de la expresión de superficie de CD64 se midió en unidades arbitrarias. Se determinó el porcentaje de neutrófilos positivos para CD64 en función de la presencia en superficie celular de este marcador. Los *P* valores significativos se muestran en negrita.

de tres meses² y sus valores no se correlacionan con la edad. En nuestra serie, se observó un aumento en la expresión de CD64, probablemente relacionada con respuesta inflamatoria subyacente. La correlación con otros biomarcadores clásicos apoya esta hipótesis.

El estudio del CD64, en combinación con otros biomarcadores, podría permitir la descripción de patrones bacterianos y no bacterianos en lactantes menores de tres meses con FSF^{3,4}. Este hecho, ya descrito en otros contextos, podría facilitar el diagnóstico presuntivo y el tratamiento⁵. En nuestro trabajo no fue posible describir diferencias entre infecciones del tracto urinario y virales. Aunque este no era uno de los objetivos del estudio piloto, es un aspecto que debe estudiarse. Es conocido que, en infecciones localizadas, la expresión de CD64 puede no estar aumentada¹.

Nuestro estudio tiene limitaciones importantes relacionadas con su diseño, con su naturaleza unicéntrica y su reducido tamaño muestral. Por añadidura, la realización de la CF requiere experiencia, lo que podría limitar su aplicación en otros centros.

En conclusión, el uso de la CF y el análisis de CD64 en lactantes menores de 90 días con FSF parecen factibles en el entorno de urgencias pediátricas. Se observó un aumento en la expresión de CD64 en neutrófilos correlacionado con biomarcadores clásicos de infección, un hallazgo no descrito previamente. No obstante, se necesitan estudios en muestras mayores para corroborar estas observaciones.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2024.08.010>.

Bibliografía

1. Norman-Bruce H, Umana E, Mills C, Mitchell H, McFetridge L, McCleary D, et al. Diagnostic test accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for predicting invasive and serious bacterial infections in young febrile infants: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2024;8:358–68.
2. Garcia-Salido A, Flores-Perez P, Gonzalez-Murillo A, Sanchez-Marcos E, Leoz-Gordillo I, Cano-Fernandez J, et al. IgG antispikes persistence and immunophenotype in children infected by SARS-CoV-2. *Acta Paediatr*. 2023;112:805–12.
3. Domitien Payet L, Bedin AS, Desselas É, Marie-Jeanne C, Mollevi C, Malerge F, et al. Leukocyte Activation Patterns in Hospitalized Children: Comparing SARS-CoV-2, Bacterial Infections, and Inflammatory Pathologies. *J Leukoc Biol*. 2024;qiae092.
4. Jukema BN, de Hond TAP, Kroon M, Maranus AE, Koenderman L, Kaasjager KAH. Point-of-care neutrophil and monocyte surface markers differentiate bacterial from viral infections at the emergency department within 30 min. *J Leukoc Biol*. 2024;115:714–22.
5. Garcia-Salido A, de Azagra-Garde AM, Garcia-Teresa MA, Caro-Patón GL, Iglesias-Bouzas M, Nieto-Moro M, et al. Accuracy of

- CD64 expression on neutrophils and monocytes in bacterial infection diagnosis at pediatric intensive care admission. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38:1079–85.
6. Chen G, Chong H, Zhang P, Wen D, Du J, Gao C, et al. An integrative model with HLA-DR, CD64, and PD-1 for the diagnostic and prognostic evaluation of sepsis. *Immun Inflamm Dis.* 2024;12:e1138.

Valeria Antoñanzas Bernar^a, Pilar Storch de Gracia Calvo^a, Inés Leoz Gordillo^b, Ana Castillo Robleda^c y Alberto García-Salido^{b,*}

^a *Servicio de Urgencias Pediátricas, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España*

^b *Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España*

^c *Unidad de Oncohematología Pediátrica, Citometría de Flujo, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: citopensis@yahoo.es (A. García-Salido).