

Consenso para el uso adecuado de antibióticos en el niño menor de 36 meses con fiebre sin foco de infección evidente

Consensus for the proper use of antibiotics in children under 36 months with fever without source of infection

Coordinación: *Dra. Miriam Bruno^{a,d} y Dr. Alejandro Ellis^{a,e}*

Integrantes: *Dr. Fausto M. Ferolla^{a,f}, Dra. Analía De Cristófano^{a,g} y Dra. Anabella Ervitti^{a,d}*

Colaboradores: *Dr. Fausto Ferolla^b, Dr. Jorge Celestino^{b,h}, Dra. Graciela Robbio^{b,i} y Dr. Mario Elmo^{c,j}*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.S27>

Resumen ejecutivo publicado en *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):205-206.

- a. Comité de Infectología.
- b. Grupo de Trabajo "El Niño Febril", Región Metropolitana.
- c. Comité de Pediatría Ambulatoria.
- d. Hospital General de Agudos "Carlos G. Durand", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- e. CEMIC-Hospital Universitario, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- f. Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- g. Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- h. Hospital Interzonal General de Agudos "Presidente Perón", Avellaneda, Buenos Aires.
- i. Hospital General de Agudos "Dr. Juan A. Fernández", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- j. Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de La Matanza (UNLaM), San Justo, pcia. de Buenos Aires.

RESUMEN

La fiebre es uno de los motivos de consulta más frecuentes en pediatría. A pesar de los avances, el abordaje de los niños menores de 36 meses con fiebre sin foco de infección es un tema de debate y un desafío para el pediatra. Si bien la mayoría de las veces la fiebre es de etiología viral y autolimitada, también puede estar ocasionada por una infección grave. Es necesario considerar que el riesgo de infección bacteriana grave es mayor en los niños menores de 60-90 días y enfatizar las estrategias para identificar a los que tienen bajo riesgo de desarrollar infecciones graves para evitar el uso inadecuado de antibióticos. La infección urinaria es la patología bacteriana más frecuente en estos niños. Los agentes etiológicos más usuales varían de acuerdo con la edad y también se deben tener en cuenta las modificaciones que ocurrieron con estos, relacionadas con la incorporación de vacunas al calendario nacional.

Con el objetivo de mejorar el uso de elementos diagnósticos, indicaciones de antibióticos empíricos y minimizar riesgos en la atención de pacientes con potencial infección bacteriana grave, se actualizó este documento, a la luz de la evidencia científica, principalmente, para el óptimo abordaje frente al niño menor de 36 meses con fiebre sin foco evidente en la atención ambulatoria. Es fundamental la evaluación clínica exhaustiva y reiterada, conjuntamente con parámetros de laboratorio, para establecer los diagnósticos probables y mejorar la calidad de atención de los niños.

Palabras clave: *fiebre, lactante, infecciones bacterianas, enfermedades virales.*

ABSTRACT

Fever is one of the most frequent reasons for consultation in pediatrics. Despite the progress, the approach of children under 36 months with fever without source of infection is a subject of discussion and a challenge for the pediatrician. While the most frequent cause of the fever is self-limited and of viral etiology, it can also be caused by a severe infection. It is necessary to consider that the risk of serious bacterial infection is higher in younger children and to stress the strategies to identify those children at low risk of developing serious infections to avoid inappropriate use of antibiotics. Urinary tract

infection is the most common disease in these children. The most common etiologic agents also change depending on age. The changes in agents related to the incorporation of new vaccines in the national immunization schedule must be taken into account.

In order to optimize the use of diagnostic tools, prescriptions of empirical antibiotic therapy and to minimize risks in the care of patients with potential serious bacterial infection, this document was made in order to clarify, in the light of scientific evidence, the management of a child younger than 36 months with fever without apparent focus as an outpatient. It is essential to make an exhaustive and reiterative clinical evaluation in association with laboratory parameters to establish the likely diagnosis and improve the quality of care.

Key words: *fever, infant, bacterial infection, virus diseases.*

Cómo citar: Bruno M, Ellis A. Consenso para el uso adecuado de antibióticos en el niño menor de 36 meses con fiebre sin foco de infección evidente. *Arch Argent Pediatr* 2017;115 Supl 2:S27-S37.

INTRODUCCIÓN

La fiebre es uno de los motivos de consulta más frecuentes en pediatría. En aproximadamente 20% de los casos, no se encontrará causa evidente al inicio del cuadro.¹

En la bibliografía, se define fiebre a la temperatura rectal $\geq 38^\circ\text{C}$. Si bien su medición más fidedigna es esta, conlleva riesgos y molestias, por lo que, habitualmente, en Argentina, se mide por la temperatura axilar. Debe considerarse en forma relativa el relato de fiebre por parte de los padres. La información que refieren no siempre es muy precisa, por lo

Correspondencia:
Dra. Miriam Bruno,
miriamebruno@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 8-9-2016
Aceptado: 30-9-2016

que no debe tenerse en cuenta para tomar una conducta activa en los niños menores de 90 días (*nivel de evidencia II*).^{2,4}

Se define fiebre sin foco (FSF) a la enfermedad febril aguda sin causa evidente después de una adecuada anamnesis y un examen clínico minucioso.

El objetivo es optimizar el uso de elementos diagnósticos, racionalizar la indicación de antibióticos y minimizar riesgos en la atención de pacientes con potencial infección bacteriana grave (IBG).

Lo primordial es determinar la causa de la fiebre. La mayoría de estos niños tendrá un proceso autolimitado de etiología viral. Una pequeña minoría presentará IBG: infección del tracto urinario (ITU), bacteriemia oculta (BO), neumonía, meningitis, gastroenteritis aguda bacteriana, osteomielitis y artritis séptica, entre otras.

A menor edad, mayor es el riesgo de IBG. En los primeros meses de vida, la inmadurez del sistema inmune lleva a un déficit en la opsonización, en la función macrófaga y en la actividad de los neutrófilos. Hasta los 2 años, la producción de IgM e IgG específica frente a bacterias capsuladas no es adecuada.⁵ Además, la inmunización activa requiere del esquema primario, que, idealmente, debería completarse a los 6 meses, con un refuerzo posterior al año.

Dado que las manifestaciones clínicas, el riesgo de IBG y los microorganismos involucrados varían con la edad, las pautas de atención inicial son diferentes. Por ello, se ha dividido a los pacientes con FSF en dos grupos: menores de 90 días de vida (que se diferencian, a su vez, en neonatos y lactantes de 30 a 90 días) y niños de 3 a 36 meses.

Se pondrá énfasis en describir estrategias que permitan identificar a los pacientes con bajo riesgo de IBG para evitar los inconvenientes relacionados con tratamientos e internaciones innecesarias (infecciones asociadas a cuidados de la salud, resistencia a antibióticos y factores socioeconómicos y psicológicos).

Es importante resaltar que no hay parámetros clínicos ni de laboratorio que, aislados o combinados, permitan confirmar o descartar la existencia de IBG en niños con FSF, por lo que es fundamental el control clínico exhaustivo y reiterado para detectar cambios en la evolución.⁵

La observación y el seguimiento clínico son parámetros importantes para identificar los posibles casos de IBG. Con el propósito de

objetivar este análisis, se han desarrollado escalas de observación clínica, la de la Universidad de Yale (*Yale observation scale, YOS*)⁶ para niños de entre 3 y 36 meses de edad y la *Young Infants Observation Scale (YIOS)*⁷ para lactantes menores de 8 semanas.

Además de la observación clínica, en determinados pacientes, es necesario agregar a su evaluación estudios complementarios. Los parámetros tradicionales, tales como el recuento de leucocitos y neutrófilos totales, muestran utilidad para predecir IBG en investigaciones realizadas antes de la incorporación de las vacunas anti-*Haemophilus influenzae (Hib)* y *Streptococcus pneumoniae (Spn)*.⁸

La proteína C reactiva y la procalcitonina son los reactantes de fase aguda más considerados en trabajos recientes.⁹⁻¹⁴ La proteína C reactiva comienza a elevarse pasadas las 12 horas del inicio de la enfermedad, con valores altos en IBG, y puede demorar 3-7 días en disminuir con tratamiento adecuado y/o mejoría clínica. La procalcitonina asciende más velozmente que la proteína C reactiva, con pico a las 6-8 horas, alcanza una meseta a las 12 horas y desciende a las 48-72 horas del inicio del tratamiento adecuado y/o de la mejoría clínica. Los valores menores de 0,05 ng/ml se relacionan con bajo riesgo de IBG; los mayores de 2 ng/ml, con sepsis. Si bien esta prueba ha demostrado tener buena correlación con IBG, su valor predictivo negativo no es del 100%.

La velocidad de eritrosedimentación aumenta en forma tardía, con baja sensibilidad y especificidad para detectar IBG.

FIEBRE SIN FOCO DE INFECCIÓN EVIDENTE EN LACTANTES MENORES DE 3 MESES

1. ¿Cuáles son los niños que tienen riesgo de desarrollar una IBG?

Las escalas de observación clínica aisladas no han demostrado ser útiles para detectar IBG en pacientes de este rango etario.

En neonatos, el riesgo de IBG varía entre 12% y 25%. En aquellos catalogados como de alto riesgo mediante criterios epidemiológicos, clínicos y/o de laboratorio, la prevalencia de IBG llega a 35%. Aun los neonatos incluidos en el grupo de bajo riesgo pueden presentar IBG en hasta el 9% de los casos.^{5,15,16}

En niños de 30 a 90 días, la probabilidad es menor: entre 4% y 10% (*Tabla 1*). Con el objetivo de identificar a los pacientes de esta edad con bajo

riesgo de desarrollar IBG, se generaron criterios que englobaban antecedentes, datos semiológicos y resultados de exámenes complementarios (Tabla 2).

Los criterios son adecuados en tanto puedan predecir satisfactoriamente que los pacientes identificados como de bajo riesgo no tengan IBG.

TABLA 1. Riesgo de infección bacteriana grave en niños menores de tres meses

Primer autor Año	Diseño	Criterio	TEI	Edad	N	Alto riesgo	IBG	Bajo riesgo	IBG
Jaszkiewicz J 1994	Prospectivo	Rochester		< 60 días	931	494	61 (12,3%)	511	5 (1,0%)
Baker MD 1999	Prospectivo	Philadelphia 2	NO	29-60 días	422	321	43 (13,4%)	101	0 (0%)
Byington CL 2004	Prospectivo	Rochester 2	SÍ	0-90 días	1378	922	118 (12,8%)	456	12 (2,6%)
Garra G 2005	Prospectivo	Rochester 2 y Philadelphia 2	SÍ	0-56 días	259	186	63 (33,9%)	73	2 (2,7%)
Marom R 2007	Prospectivo	Rochester modificado	SÍ	< 28 días	386	220	107 (48,6%)	166	1 (0,6%)
Baker MD 1999	Retrospectivo	Philadelphia 2		< 28 días	254	145	27 (18,6%)	109	5 (4,6%)
Kadish HA 2000	Retrospectivo	Boston y Philadelphia 2		< 28 días	372	141	37 (26,2%)	231	8 (3,5%)
Herr SM 2001	Retrospectivo	Pittsburgh		0-60 días	404	277	41 (14,8%)	127	0 (0%)
Bachur RG 2001	Retrospectivo			0-90 días	5279	1465	307 (21%)	3814	66 (1,7%)

TEI: tratamiento antibiótico empírico inicial; IBG: infección bacteriana grave.

TABLA 2. Criterios para la identificación de niños menores de 90 días con bajo riesgo de infección bacteriana grave

	Rochester	Philadelphia	Boston	Pittsburgh
Antecedentes	Recién nacido de término. Previamente sano, sin enfermedades crónicas ni subyacentes. No internado más tiempo que la madre. Sin hospitalizaciones previas. Sin tratamiento antibiótico previo o actual.			
Examen físico	Examen físico normal, sin OMA. Luce bien.			Independientemente de OMA.
Hemograma	Recuento de leucocitos: entre 5000 y 15000. Recuento de cayados: < 1500/mm ³ .	Recuento de leucocitos: < 15000/mm ³ . Relación cayados/PMN totales < 0,2.	Recuento de leucocitos: < 20000/mm ³ .	Recuento de leucocitos: entre 5000 y 15000/mm ³ . Recuento de cayados: < 1500/mm ³ .
Orina	< 10 leucocitos por campo de gran aumento en orina centrifugada.	< 10 leucocitos por campo de gran aumento en orina centrifugada.	< 10 leucocitos por campo de gran aumento en orina centrifugada.	Uroanálisis mejorado: < 10 leucocitos/mm ³ de orina sin centrifugar utilizando un hemocitómetro. Gram-negativo.
Examen en fresco de materia fecal	Si tuviera diarrea. < 5 leucocitos por campo de gran aumento. (Rochester 2).			
LCR	No se realiza punción lumbar.	< 8 leucocitos/campo.	< 10 leucocitos/campo.	≤ 5 leucocitos/campo.
Otros marcadores de inflamación	Proteína C reactiva o eritrosedimentación.			
Radiografía de tórax	No se realiza.	Normal.	Normal.	Normal.

OMA: otitis media aguda; PMN: recuento de polimorfonucleares totales; LCR: líquido cefalorraquídeo.

Los estudios recientes no consideran la otitis media como una situación de riesgo, ya que, posteriormente a la introducción de la vacuna contra *Hib*, no se observó mayor incidencia de bacteriemia en niños con esta patología.¹⁶

Existen discrepancias sobre la necesidad de realizar punción lumbar (PL) a los niños de 30 a 90 días con FSF como parte de la evaluación inicial para definir el riesgo de IBG.¹⁷ En estos pacientes, la prevalencia de meningitis es menor de 0,5%. Si bien un examen físico normal no descarta meningitis, tampoco lo hace un líquido cefalorraquídeo (LCR) sin alteraciones tomado en etapas muy tempranas de la infección.

En un análisis de cinco publicaciones, Baraff reportó que, en 872 de 1713 lactantes de esta edad con FSF clasificados como de bajo riesgo sin haberles realizado PL, 10 (1,1%) tuvieron IBG: ITU, BO, enteritis, pero ninguno meningitis. Además, alrededor del 10% de estos pacientes pueden tener LCR inflamatorio sin aislamiento bacteriano.^{15,17}

La ITU es la IBG más frecuente y se diagnostica en 4%-16% de los lactantes < 3 meses con FSF. La posibilidad de bacteriemia secundaria en este grupo varía entre 3% y 30%. Pasada la etapa neonatal, los pacientes con ITU en buen estado general, con o sin bacteriemia, evolucionan favorablemente cuando son tratados con el antibiótico adecuado. Es importante diferenciar la bacteriemia de la sepsis o *shock séptico*. Se define bacteriemia al desarrollo bacteriano en los hemocultivos, que puede representar bacteriemia verdadera o contaminantes, mientras que la sepsis es un evento clínico agudo con alteración de la función de órganos ocasionado por la respuesta a una infección, independientemente del diagnóstico microbiológico. Existe evidencia que avala el abordaje ambulatorio de los niños mayores de 2 meses con ITU, en buen estado general y con seguimiento asegurado, sin realizar hemocultivos ni PL.¹⁸⁻²¹

Con respecto al riesgo de neumonía, se recomienda solicitar radiografía de tórax con recuento de leucocitos mayores de 20 000/mm³, dado el riesgo de neumonía oculta (*nivel de evidencia II*).²²

La identificación de infección viral disminuye, pero no descarta la posibilidad de IBG. En lactantes con alto riesgo, la probabilidad de IBG es significativamente menor (del 5,5%) si se documenta infección viral.²³ La IBG más frecuente con infección viral concomitante es la ITU. Del 2% al 5% de los pacientes menores de 90 días infectados con virus sincicial respiratorio (VSR)²⁴

y hasta el 5% de aquellos con influenza pueden tener ITU.²⁵ La coinfección viral-bacteriana se asocia más frecuentemente a fiebre > 39 °C y leucocitos > 20 000/mm³.

2. ¿Cuáles son los agentes más frecuentes relacionados con FSF?

La mayoría de los lactantes con FSF tienen infección viral; las más frecuentes, por rotavirus, VSR y enterovirus. Otros suelen presentar foco evidente, que ya no son sujeto de nuestro estudio: rinovirus, influenza A y B, parainfluenza y adenovirus.²⁶

Las IBG causadas por *E. coli* y *Streptococcus agalactiae* (SGB) son más frecuentes en neonatos. El uso de profilaxis intraparto para prevención de la sepsis por SGB se relacionó con una disminución de la prevalencia de este agente.²⁷ Actualmente, *E. coli* es el más documentado, seguido por bacterias Gram-positivas, como *Enterococcus* spp., SGB, *Spn* y *Staphylococcus aureus*.

En las infecciones del tracto urinario, *E. coli* es el germen más frecuente, aislado en 60%-80% de los casos.²⁸

Otros microorganismos involucrados son *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Neisseria meningitidis* (Nm), *Hib*, *Salmonella* spp. Si bien *Listeria monocytogenes* es un agente probable, casi no hay referencias en nuestro país.

En los niños con antecedente de internación en unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), deben considerarse bacterias relacionadas con el ámbito nosocomial, *Staphylococcus aureus*, enterobacterias, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Enterococcus*, etc.

3. ¿A qué niños se recomienda iniciar un tratamiento antibiótico empírico inicial?

a. Menores de 1 mes de vida.

Todo paciente menor de un mes con FSF debe ser internado (*nivel evidencia II*): el riesgo de IBG es considerable y puede deteriorarse rápidamente. Teniendo en cuenta que no existen criterios de laboratorio que, solos o combinados, permitan descartar con seguridad IBG, la evidencia disponible no avala el abordaje ambulatorio de estos niños (*Figura 1*).

Serán necesarios los siguientes estudios: hemograma, proteína C reactiva cuantitativa y/o procalcitonina, 2 hemocultivos, sedimento urinario, urocultivo, análisis físico y citológico de LCR, cultivo de LCR, radiografía de tórax ante la sospecha de compromiso respiratorio clínico y/o leucocitosis $\geq 20000/\text{mm}^3$ y aspirado nasofaríngeo

(ANF) para el diagnóstico de virus respiratorios en caso de que corresponda clínicamente. De estar disponible, la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés) para el diagnóstico de enterovirus y virus del herpes en LCR puede ser útil. Los parámetros de laboratorio son más sensibles a mayor tiempo de evolución de la fiebre.²⁹

El inicio del tratamiento antibiótico empírico inicial –TEI– no debe demorarse en pacientes en mal estado general y con alto riesgo de IBG por antecedentes (prematuridad, internación prolongada en neonatología u hospitalización anterior, tratamiento antibiótico previo o actual, enfermedad de base, ictericia sin causa definida, madre con cultivo positivo para estreptococo grupo B –EGB–) o exámenes complementarios anormales (*nivel de evidencia I*).

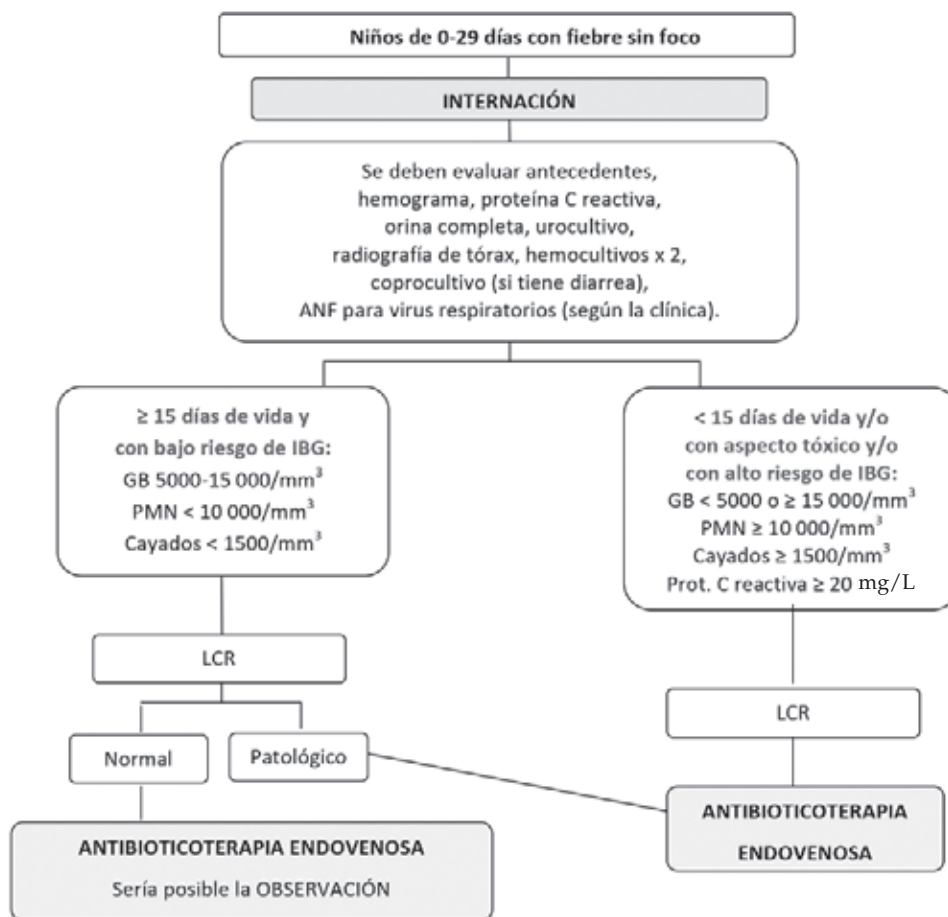
b. *Lactantes de 30 a 90 días.*

No todos los lactantes de este grupo deben recibir TEI.

Criterios de bajo riesgo de IBG en lactantes de 30 a 90 días que pueden ser atendidos en forma ambulatoria, aun sin tratamiento antibiótico.^{3,16,30-33}

- Buen estado general, sin signos de infección.
- Sin antecedentes de importancia: nacido a término, sin complicaciones perinatales, no hospitalizado más tiempo que la madre, sin tratamiento antibiótico previo ni actual, sin internaciones previas, sin enfermedad de base.
- Exámenes normales: recuento de leucocitos entre 5000 y 15 000/mm³, recuento absoluto de cayados < 1500/mm³, recuento de neutrófilos < 10 000/mm³, relación cayados/polimorfonucleares totales < 0,2, < 10 leucocitos por campo de gran aumento en sedimento de

FIGURA 1. Algoritmo para pacientes menores de 30 días



ANF: aspirado de secreciones nasofaríngeas; IBG: infección bacteriana grave; GB: recuento de glóbulos blancos; PMN: recuento de polimorfonucleares totales; LCR: líquido cefalorraquídeo.

orina, sin piuria, proteína C reactiva < 20 mg/L o procalcitonina < 0,05 ng/ml.

A todos estos pacientes se les deberán realizar 2 hemocultivos y urocultivo. Hay que tener en cuenta que hasta 50% de los niños con ITU puede tener sedimento urinario normal en la evaluación inicial.^{4,34-36} En aquellos lactantes mayores de 2 meses en buen estado general con probable ITU, no es necesario realizar PL y puede indicarse tratamiento ambulatorio, si el seguimiento está asegurado (*nivel evidencia I*).^{21,30,33,35} Existe aún discusión sobre la seguridad de esta conducta en pacientes de 30 a 60 días.

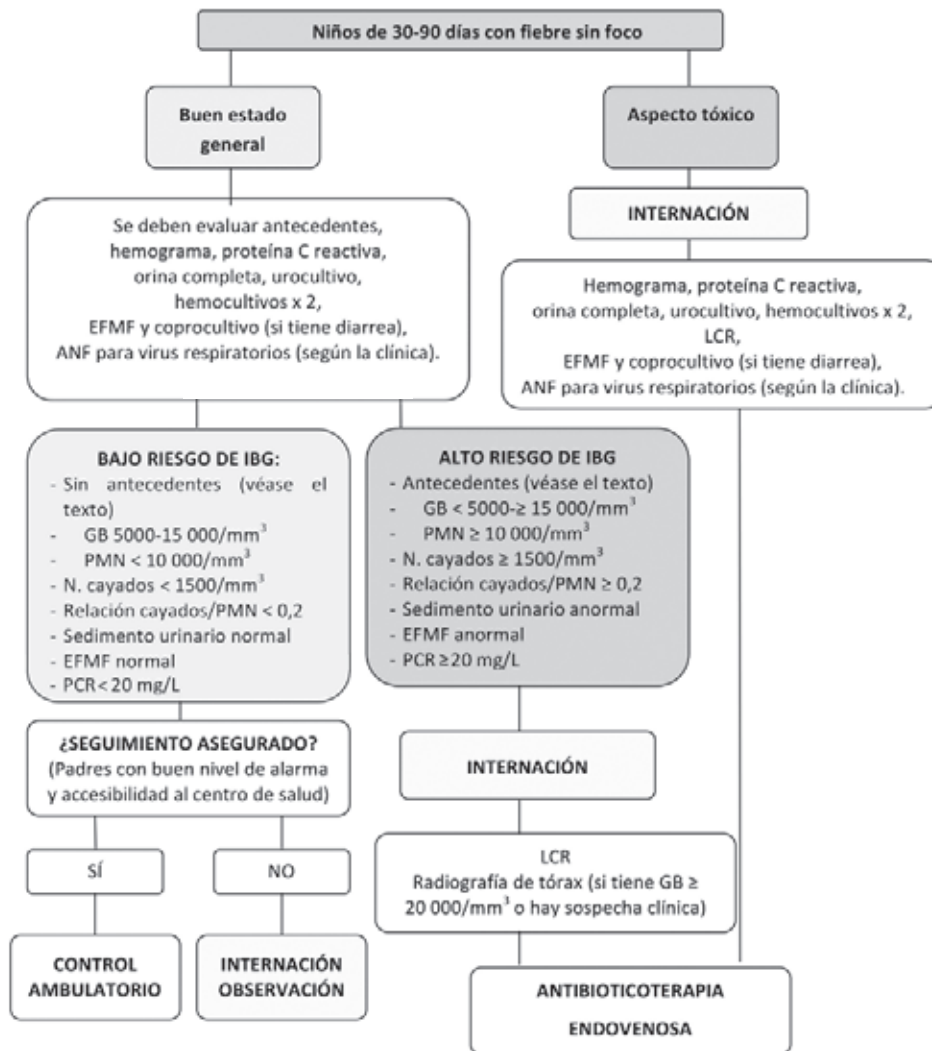
Los niños con bajo riesgo de IBG podrán ser

controlados en forma ambulatoria si sus padres tienen buen nivel de alarma, comprenden las indicaciones y tienen accesibilidad al centro de salud (*nivel evidencia II, III*). Se realizará seguimiento clínico estricto y control de cultivos a las 24 horas. No es necesario TEI en pacientes de bajo riesgo que se hospitalicen por causa social (*Figura 2*).

Los lactantes con alto riesgo de IBG deben internarse y recibir TEI en forma precoz, realizando previamente PL (*Figura 2*).

Aquellos pacientes en estado crítico o con aspecto tóxico deben ser tratados de inmediato, aun antes de la realización de estudios si estos ocasionaran demora.

FIGURA 2. Algoritmo para lactantes de 30 a 90 días



EFMF: examen en fresco de materia fecal; ANF: aspirado de secreciones nasofaríngeas; IBG: infección bacteriana grave; GB: recuento de glóbulos blancos; PMN: recuento de polimorfonucleares totales; LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: proteína C reactiva.

4. ¿Cuál es el TEI de elección?

El TEI tiene que cubrir, al menos, el 90% de los microorganismos probablemente involucrados. Cuando se trata de meningitis, es deseable una cobertura cercana al 100%.

El tratamiento deberá reevaluarse a las 48-72 horas y adecuarse o suspenderse, según la evolución clínica y el resultado de los cultivos. Ante un aislamiento bacteriano, se debe tener en cuenta su sensibilidad y el foco de infección para utilizar el antibiótico más efectivo, de menor toxicidad y menor costo.

En neonatos, la combinación de ampicilina + gentamicina endovenosas es el tratamiento recomendado cuando no hay compromiso meníngeo. De no poder descartar meningitis, cefotaxima + ampicilina endovenosas es la indicación más adecuada.

En lactantes de 30 a 90 días con bajo riesgo, se recomienda una conducta expectante frente a la indicación de antibióticos. En pacientes de esta edad con alto riesgo, se debe medicar con 200-300 mg/kg/día de ampicilina endovenosa cada 6 horas + 80-100 mg/kg/día de ceftriaxona endovenosa cada 12-24 horas o 150 mg/kg/día de cefotaxima cada 8 horas. Si no puede descartarse infección del sistema nervioso central (SNC), se deben indicar antibióticos en dosis e intervalos para meningitis.

FIEBRE SIN FOCO EVIDENTE DE INFECCIÓN EN NIÑOS DE 3 A 36 MESES

5. ¿Cuáles son los niños que tienen riesgo de desarrollar una IBG?

Un niño de 3 meses o más con FSF en buen estado general difícilmente presente enfermedad grave. El desafío se encuentra en identificar, considerando los antecedentes, las características de la enfermedad actual, el examen clínico y, en ciertos casos, los resultados de estudios, al que posea mayor riesgo de IBG. Para las decisiones, será importante verificar el estado de vacunación.

Con el advenimiento de nuevas vacunas y su aplicación masiva, se documentan cada vez menos casos de IBG. Antes de la inmunización contra *Hib*, el riesgo de BO oscilaba entre 2,8% y 11,6%. Luego de esta, disminuyó a 0,9%-3%. La inmunización contra *Hib* ha reducido, en más del 95%, su incidencia como causa de enfermedad invasiva. La BO por *Hib* tiene 12 veces más riesgo de meningitis que por *Spn*.

Se estima que la incidencia de BO por *Spn* en áreas con adecuada cobertura de vacunación debería caer a menos de 0,1%, y la incidencia

global de BO, a menos del 0,25%. Ante una BO por este microorganismo, existe de 1% a 5,8% de riesgo de meningitis, de 6% a 10% de otras infecciones localizadas, 0,8% de letalidad; entre un 70% y un 87,5% puede autolimitarse sin mediar tratamiento.^{3,16,37-44}

Aproximadamente, 0,02% de los pacientes de 3 a 36 meses con FSF > 39 °C tienen BO por *Nm*. La presencia de petequias o lesiones purpúricas fuera del área de Valsalva constituyen un signo de alerta. En la BO por *Nm*, la posibilidad de meningitis es de 42% a 50%; la mitad puede desarrollar una enfermedad invasiva grave, con, aproximadamente, 4% de letalidad.⁸

La ITU ha pasado a ser la enfermedad febril bacteriana potencialmente grave más frecuente. Está presente en hasta el 9% de estos pacientes. Su prevalencia varía según la edad y el sexo, y es más probable a mayor tiempo de evolución del cuadro sin encontrarse foco y con niveles de temperatura superiores a 39 °C.⁴⁵

El riesgo de que un paciente con FSF presente neumonía oculta aumenta de modo considerable si tiene fiebre ≥ 39°C con leucocitosis ≥ 20000/mm³, y su prevalencia es de hasta 20% en estos casos. Se justifica la solicitud de radiografía de tórax solo cuando presenten estas características.^{14,22}

Aun niños correctamente inmunizados tienen cierto riesgo de presentar IBG, en especial, si no tienen buen aspecto general.³ Como ya se mencionó, es útil usar la YOS. A mayor puntaje, mayor probabilidad de IBG: con < 10 puntos, el riesgo es menor del 2,7%; entre 11 y 15 puntos, el riesgo es del 26% y, con > 16 puntos, es de 92,3%.⁸

A mayor temperatura, mayor posibilidad de IBG. La mayoría de las investigaciones, realizadas antes de la incorporación de las vacunas conjugadas, coinciden en evaluar mayor riesgo con niveles ≥ 39 °C.⁴⁵ La evaluación de la sonrisa social genera controversias. Un bebé que sonríe difícilmente tenga algo serio, pero, a veces, esto no se cumple. Bass y col., comprobaron que su presencia no variaba según el sexo, edad, bacteriemia y recuento de leucocitos. Plantea discusión la tendencia a efectuar un segundo examen luego de administrar un antipirético u ofrecer pecho o biberón; la persistencia de irritabilidad es un signo de gravedad.⁴

Luego de evaluar todos los ítems mencionados, se puede definir al paciente con bajo riesgo de IBG:

- buen estado general, YOS < 10,
- sin antecedentes patológicos ni compromiso inmunológico,

- adecuadamente vacunado,
- con fiebre < 39 °C y < 24-48 horas de evolución.

No se justifica la realización de estudios complementarios en niños con FSF de esta edad que cumplan estas características.

Debido a su frecuencia, la primera IBG para descartar es la ITU, por lo que se recomienda realizar un análisis de orina completo y urocultivo en caso de FSF de más de 24-48 horas de evolución, fiebre elevada (≥ 39 °C) o antecedente de ITU. Si el análisis de orina es normal, se debe considerar realizar un hemograma y proteína C reactiva o procalcitonina. Si estos resultan de alto riesgo, se deben realizar 2 hemocultivos (Figura 3).

6. ¿Cuáles son los agentes más frecuentes relacionados con FSF?

Al igual que en < 3 meses, la mayoría de los niños con FSF desarrollarán cuadros virales.

Spn continúa siendo la causa más frecuente de BO (90%), seguido por *Nm*. Ha aumentado la frecuencia relativa de BO por *E. coli*, *Salmonella spp.*, *S. aureus.*, *Hib*, que se presenta,

excepcionalmente, en niños no vacunados, con inmunodeficiencia o en áreas con baja cobertura de vacunación.

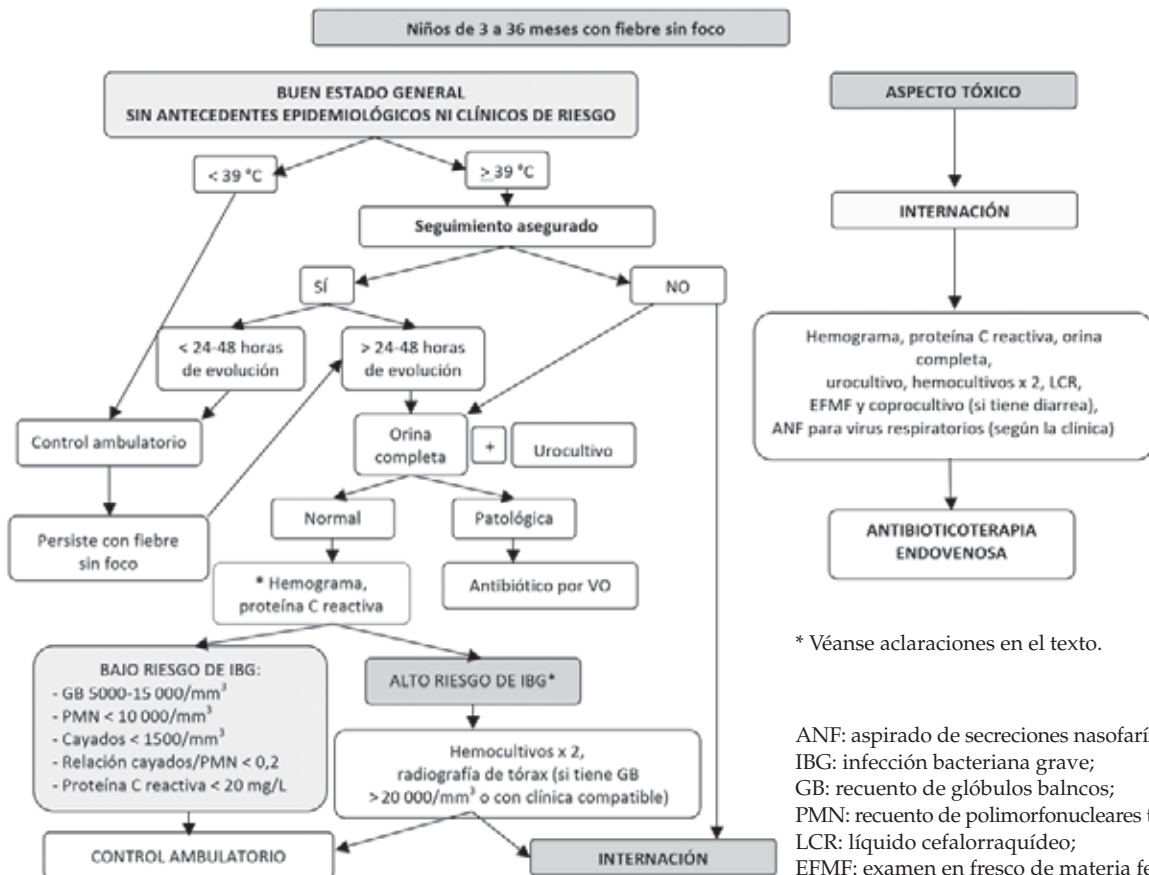
7. ¿A qué niños se recomienda iniciar TEI?

Con tasas de BO menores del 0,5%, los efectos adversos y costos de realizar análisis de sangre a niños con FSF en buen estado general exceden los potenciales beneficios.^{32,46,47} En la era posvacunación neumocócica, existe consenso en no iniciar antibioticoterapia en niños de esta edad con FSF, con buen estado general y análisis urinario normal.

El paciente que se encuentra en mal estado general (YOS ≥ 10) debe ser internado, y se le deben realizar hemocultivos, urocultivo, PL y coprocultivo, este último si presentara diarrea. Estos no deben demorar el inicio del tratamiento con 80-100 mg/kg/día de ceftriaxona, que se reevaluará según el resultado de los cultivos y la evolución clínica.

El desafío diagnóstico se encuentra en los niños en buen estado general, sin antecedentes

FIGURA 3. Algoritmo para niños de 3 a 36 meses



* Véanse aclaraciones en el texto.

ANF: aspirado de secreciones nasofaríngeas;
IBG: infección bacteriana grave;
GB: recuento de glóbulos blancos;
PMN: recuento de polimorfonucleares totales;
LCR: líquido cefalorraquídeo;
EFMF: examen en fresco de materia fecal.

epidemiológicos ni datos clínicos relevantes. Las recomendaciones con respecto a su atención se han modificado sobre la base de la disminución significativa de la probabilidad de IBG por *Spn* o *Hib*.^{3,15,16,32}

Pacientes con FSF de menos de 24 horas de evolución pueden ser observados ambulatoriamente sin realizar estudios complementarios, siempre y cuando sus padres comprendan pautas de alarma y su seguimiento esté asegurado.

En caso de FSF que persiste por más de 24-48 horas, es recomendable realizar un análisis urinario y urocultivo (Figura 3). Con sedimento urinario patológico, y de acuerdo con el estado clínico, puede iniciarse un TEI por vía oral (100 mg/kg/día de cefalexina) en forma ambulatoria, que se adecuará o suspenderá de acuerdo con el resultado del urocultivo.

Si el sedimento urinario es normal, la realización del hemograma y proteína C reactiva o procalcitonina debe ser considerada, especialmente en aquellos menores de 6 meses, con fiebre alta ($\geq 39^\circ\text{C}$) y/o vacunación incompleta para *Hib* y/o *Spn*. Si algún parámetro de laboratorio define alto riesgo de IBG, se tomarán 2 hemocultivos y se solicitará radiografía de tórax si el recuento de leucocitos es $\geq 20\,000/\text{mm}^3$.

Varias publicaciones avalan el abordaje ambulatorio y sin antibióticos en niños que se encuentran en buen estado general, pero con parámetros de laboratorio de riesgo, siempre

y cuando sean posibles controles periódicos minuciosos que incluyan la lectura de los cultivos realizados. El inicio del TEI con 50 mg/kg/día de ceftriaxona es una conducta posible en pacientes pequeños, especialmente los menores de 6 meses, temperatura elevada y falta de cobertura frente a *Hib* y *Spn*.

8. ¿Cuál sería la indicación de tratamiento en la BO?

En la evaluación de la BO, debemos considerar el problema del hemocultivo positivo contaminante. Una correcta interpretación de los cultivos reduce la utilización innecesaria de antibióticos, disminuye la necesidad de tomar nuevas muestras, reduce la ansiedad familiar, los costos hospitalarios, los riesgos que conlleva y ayuda a prevenir la resistencia antibiótica. La correcta interpretación puede realizarse teniendo en cuenta los datos clínicos y epidemiológicos de cada paciente. Existen ciertos elementos que ayudan a diferenciar un patógeno de un contaminante: el tipo de microorganismo, las características clínicas (evolución de la fiebre, estado general y foco de infección) y de laboratorio (leucocitosis y otros reactantes de fase aguda elevados, cultivos de otros sitios positivos para el mismo germen), el tiempo que tarda en desarrollarse (las bacterias patógenas crecen más tempranamente que las contaminantes: $13,8 \pm 7$ horas vs. $37,6 \pm 29,9$ horas) y el número de hemocultivos positivos.⁴

Si bien la BO disminuyó luego de la

TABLA 3. Tratamiento de la bacteriemia según la etiología en el lactante febril de 0 a 36 meses

Antibióticos recomendados según el microorganismo aislado en los hemocultivos		
Patógenos	Antibiótico recomendado	Días de tratamiento
<i>S. pneumoniae</i> sensible a penicilina (CIM < 0,06 µg/ml)	Penicilina G: 300 000 UI/kg/día endovenosa c/4-6 horas	10
<i>S. pneumoniae</i> (CIM a penicilina entre 0,1 y 4 µg/ml)*	Penicilina G: 400 000 UI/kg/día endovenosa c/4-6 horas	10
<i>S. pneumoniae</i> resistente a penicilina (CIM > 4 µg/ml)*	Ceftriaxona:** 50 mg/kg/día endovenosa cada 24 horas; o cefotaxima: 150 mg/kg/día endovenosa c/8 horas	10
<i>N. meningitidis</i>	Ceftriaxona**, cefotaxima*, ampicilina o penicilina	7
<i>H. influenzae</i> BL (-)	Ampicilina: de 100 a 200 mg/kg/día endovenosa c/6 horas	7-10
<i>H. influenzae</i> BL (+)	Ceftriaxona** o cefotaxima	7-10
<i>Salmonella</i> spp.	Ceftriaxona**, cefotaxima o ampicilina	10-14
<i>E. coli</i>	Ceftriaxona* o cefotaxima	10-14
<i>S. aureus</i> MS	Cefalotina: 100 mg/kg/día endovenosa c/4-6 horas	10-14
<i>S. aureus</i> MR	Vancomicina: 60 mg/kg/día endovenosa c/6 horas	10-14
<i>S. pyogenes</i>	Penicilina G: 300 000 UI/kg/día endovenosa c/4-6 horas	10
	En enfermedad invasiva o sepsis, se aconseja el agregado de clindamicina: 30 mg/kg/día cada 8 horas.	

* Puntos de corte para focos no meníngeos.

** No es aconsejable el uso de ceftriaxona en neonatos.

CIM: concentración inhibitoria mínima.

incorporación de las vacunas conjugadas, *Spn* sigue siendo el microorganismo más frecuente. Como un alto porcentaje puede autolimitarse, la conducta ante hemocultivos positivos para esta bacteria dependerá del estado del niño. Si el paciente dejó de tener fiebre, presenta buen estado general, sin foco infeccioso y no fue medicado, se controlará ambulatoriamente sin antibioticoterapia ni realización de nuevos estudios.^{3,16,32} En el caso de que hubiera sido medicado y persistiera sin foco, continuará el tratamiento antibiótico para la BO (Tabla 3). Ante hemocultivos positivos para *Spn* y persistencia de la fiebre, se internará para completar la evaluación y el tratamiento.

En este grupo etario, a menos que se sospeche clínicamente meningitis, no es necesario hacer PL al aislar *Spn* en hemocultivos; sí lo es ante el desarrollo de *Nm*, *Salmonella* spp. o *Hib*.

En los últimos 20 años, hubo cambios significativos en la manera de abordar al niño febril < 36 meses sobre la base de nuevos elementos diagnósticos, evidencia clínica y modificaciones de la epidemiología; esto último, principalmente, por la incorporación de las vacunas contra *Hib* y *Spn* en los calendarios nacionales. Esto obliga a revisar el accionar para tratar de establecer la conducta más precisa y evitar, a su vez, la utilización innecesaria de antibióticos en pos de la mejor atención de los niños, sujetos de nuestro trabajo diario. ■

REFERENCIAS

- Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. Agency for Health Care Policy and Research. *Ann Emerg Med* 1993;22(7): 1198-210.
- Arora R, Mahajan P. Evaluation of child with fever without source: review of literature and update. *Pediatr Clin North Am* 2013;60(5):1049-62.
- National Institute for Health and Care Excellence. Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years. Londres: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2013.
- Grupo de Trabajo El Niño Febril, Región Metropolitana, SAP. Fiebre en Pediatría. Buenos Aires: Fundación Sociedad Argentina de Pediatría, 2006. [Acceso: 13 de octubre de 2016]. Disponible en: http://www.sap.org.ar/docs/congresos/2010/ambulatoria/celestino_el_nino_febril.pdf.
- Fainboin L, Geffner J. Introducción a la Inmunología Humana. 6.ª ed. Buenos Aires: Panamericana, 2011.
- McCarthy PL, Sharpe MR, Spiessel SZ, Dolan TF, et al. Observation scales to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics* 1982;70(5):802-9.
- Bonadio WA, Hennes H, Smith D, Ruffing R, et al. Reliability of observation variables in distinguishing Infectious outcomes of febrile young infants. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(2):111-4.
- Straface RT, Blanco R, Magariños MA, Rueda ML, et al. El niño febril de 1 a 24 meses de edad. *Arch Argent Pediatr* 2001;99(6):e1-18.
- Bressan S, Andreola B, Catellan F, Zangardi T, et al. Predicting Severe Bacterial Infections in Well-Appearing Febrile Neonates: Laboratory Markers Accuracy and Duration of Fever. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(3):227-32.
- Torregrosa C, García C, Sciarotta J, Vay C, et al. Factores asociados a riesgo de infección bacteriana grave en niños bajo 24 meses de edad, internados por fiebre sin foco aparente. *Rev Chil Infectol* 2010;27(4):308-14.
- Van den Bruel A, Thompson M, Haj-Hassan T, Stevens R, et al. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *BMJ* 2011;342:d3082.
- Bressan S, Gómez B, Mintegui S, Da Dalt L, et al. Diagnostic Performance of the "Lab-Score" in Predicting Severe and Invasive Bacterial Infections in Well-Appearing Young Febrile Infants. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(12):1239-44.
- England JT, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Use of serum procalcitonin in evaluation of febrile infants: a meta-analysis of 2317 patients. *J Emerg Med* 2014;47(6):682-8.
- Mahajan P1, Grzybowski M, Chen X, Kannikeswaran N, et al. Procalcitonin as a marker of serious bacterial infections in febrile children younger than 3 years old. *Acad Emerg Med* 2014;21(2):171-9.
- Baraff L. Management of Fever without Source in Infants and Children. *Ann Emerg Med* 2000;36(6):602-14.
- Baraff L. Management of Infants and Young Children with Fever without Source. *Pediatr Ann* 2008;37(10):673-9.
- Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC, White KC, et al. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection-an appraisal of the Rochester criteria and implications for management. Febrile Infant Collaborative Study Group. *Pediatrics* 1994;94(3):390-6.
- Schnadower D, Kuppermann N, Macias CG, Freedman SB, et al. Febrile Infants with Urinary Tract Infections at Very Low Risk for Adverse Events and Bacteremia. *Pediatrics* 2010;126(6):1074-83.
- Tebreugge M, Pantazidou A, Curtis N. How common is Co-Existing Meningitis in Infants with Urinary Tract Infection? *Arch Dis Child* 2011;96(6):602-6.
- Schnadower D, Kuppermann N, Macias CG, Freedman SB, et al. Outpatient management of young febrile infants with urinary tract infections. *Pediatr Emerg Care* 2014;30(9):591-7.
- Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128(3):595-610.
- Rutman MS, Bachur R, Harper MB. Radiographic pneumonia in young, highly febrile children with leukocytosis before and after universal conjugate pneumococcal vaccination. *Pediatr Emerg Care* 2009;25(1):1-7.
- Byington CL, Enríquez FR, Hoff C, Tuohy R, et al. Serious Bacterial Infections in Febrile Infants 1 to 90 Days Old With and Without Viral Infections. *Pediatrics* 2004;113(6):1662-6.
- Levine D, Platt S, Dayan P, Macias C, et al. Risk of Serious Bacterial Infection in Young Febrile Infants With Respiratory Sincial Virus Infections. *Pediatrics* 2004;113(6):1728-34.
- Krief W, Levine D, Platt S, Macias C, et al. Influenza Virus Infection and the Risk of Serious Bacterial Infections in Young Febrile Infants. *Pediatrics* 2009;124(1):30-9.
- Marcone DN, Ellis A, Videla C, Ekstrom J, et al. Viral etiology of acute respiratory infections in hospitalized and outpatient children in Buenos Aires, Argentina. *Pediatr*

- Infect Dis J* 2013;32(3):e105-10.
27. Glasgow T, Young P, Wallin J, Kwok C, et al. Association of Intrapartum Antibiotic Exposure and Late-Onset Serious Bacterial Infections in Infants. *Pediatrics* 2005;116(3):696-702.
 28. Honkinen O, Jahnukainen T, Mertsola J, Eskola J et al. Bacteremic urinary tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(7):630-4.
 29. Bressan S, Andreola B, Cattelan F, Zangardi T, et al. Predicting severe bacterial infections in well-appearing febrile neonates: laboratory markers accuracy and duration of fever. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(3):227-32.
 30. Biondi EA, Byington CL. Evaluation and Management of Febrile, Well-appearing Young Infants. *Infect Dis Clin North Am* 2015;29(3):575-85.
 31. Comité Nacional de Infectología. Lactante febril menor de 36 meses. En *Libro Azul de Infectología pediátrica*. 4.^{ta} ed. Buenos Aires: FUNDASAP, Sociedad Argentina de Pediatría; 2012. Págs.138-44.
 32. Gonzalo-de-Liria C, Méndez Hernández M. Fiebre sin Foco. En: *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría: Infectología Pediátrica*. 3.^{ra} ed. Madrid: Ergon; 2011. Págs.37-45.
 33. Tebruegge M, Pantazidou A, Clifford V, Gonis G, et al. The Age-Related Risk of Co-Existing Meningitis in Children with Urinary Tract Infection. *PLoS One* 2011;6(11):e26576.
 34. Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, Penchansky L, et al. Is urine culture necessary to rule out urinary tract infection in young febrile children? *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(4):304-9.
 35. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, Baskin M, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics* 1999;104(1 Pt 1): 79-86.
 36. Comité de Nefrología (2011-2013). Nuevas recomendaciones frente a las actuales controversias en infección urinaria. Resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(6):579-81.
 37. Joffe MD, Alpern ER. Occult pneumococcal bacteremia: a review. *Pediatr Emerg Care* 2010;26(6):448-54.
 38. Benito-Fernández J, Mintegui S, Pocheville-TGurutzeta I, Sánchez Etxaniz J, et al. Pneumococcal bacteremia in febrile infants presenting to the emergency department 8 years after the introduction of Pneumococcal conjugate vaccine in the Basque Country of Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(12):1142-4.
 39. Bressan S, Berlese P, Mion T, Masiero S et al. Bacteremia in feverish children presenting to the emergency department: a retrospective study and literature review. *Acta Paediatr* 2012;101(3):271-7.
 40. Mintegui S, Benito J, Sánchez J, Azkunaga B, et al. Predictors of occult bacteremia in young febrile children in the era of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Eur J Emerg Med* 2009;16(4):199-205.
 41. Sard B, Bailey MC, Vinci R. An analysis of pediatric blood cultures in the postpneumococcal conjugate vaccine era in a community hospital emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2006;22(5):295-300.
 42. Stoll ML, Rubin LG. Incidence of occult bacteremia among highly febrile young children in the era of the Pneumococcal conjugate vaccine: a study from a Children's Hospital Emergency Department and Urgent Care Center. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(7):671-5.
 43. Wilkinson M, Bulloch B, Smith M. Prevalence of occult bacteremia in children aged 3 to 36 months presenting to the emergency department with fever in the post-Pneumococcal conjugate vaccine era. *Acad Emerg Med* 2009;16(3):220-5.
 44. Watt K, Waddle E, Jhaveri R. Changing Epidemiology of Serious Bacterial Infections in Febrile Infants without Localizing Signs. *PLoS One* 2010;5(8):e12448.
 45. American College of Emergency Physicians Clinical Policies Committee, American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee on Pediatric Fever. Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency with fever. *Ann Emerg Med* 2003;42(4):530-45.
 46. Avner JR, Baker MD. Occult bacteremia in the post-pneumococcal vaccine era: does the blood culture stop here? *Acad Emerg Med* 2009;16(3):258-60.
 47. Zeretzke CM, McIntosh MS, Kalynych CJ, Wylie T, et al. Reduced use of occult bacteremia blood screens by emergency medicine physicians using immunization registry for children presenting with fever without a source. *Pediatr Emerg Care* 2012;28(7):640-5.