



SEUP

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
URGENCIAS DE PEDIATRÍA

DOCUMENTO GUIA DEL GRUPO DE TRABAJO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS DE SEUP: LACTANTE FEBRIL

**GRUPO DE TRABAJO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS
DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE URGENCIAS DE
PEDIATRÍA.**

COORDINADORA: Susanna Hernández Bou

AUTORES: Borja Gómez, Itziar Iturralde, Sandra Moya, Mariano Plana.



1. INTRODUCCIÓN.

La fiebre es uno de los motivos de consulta más frecuentes en pediatría. Se produce como consecuencia de una alteración del mecanismo de la termorregulación en respuesta a diversos estímulos, que pueden ser infecciosos o no, y que desencadenan la respuesta inflamatoria.

En el lactante, se define como **fiebre** la temperatura corporal tomada a nivel rectal superior a 38° C, aunque existen discrepancias entre los diferentes autores, tanto en el valor de temperatura que podemos considerar fiebre como en las diferentes maneras de tomarla. Como alternativa en el niño mayor, se recomienda utilizar la determinación a nivel axilar, aunque proporciona valores inferiores a los obtenidos por vía rectal. Otros lugares donde registrar la temperatura (bucal, ótica, frontal) pueden no reflejar de manera correcta la misma.

La detección, aunque sea aislada, de una temperatura >38° C, ya sea en domicilio o en la consulta, se debe considerar como un evento febril. Se define **fiebre sin foco** (FSF) a todo proceso febril <72 horas de evolución en un niño inmunocompetente y sin enfermedad subyacente predisponente, para el que no se encuentra causa tras una anamnesis y exploración física detallada. Aunque en la mayoría de las ocasiones, la causa será una infección viral autolimitada, los lactantes con FSF corren el riesgo de presentar una **infección bacteriana grave** (IBG).

El objetivo principal al valorar a un lactante con FSF es identificar a aquellos con un mayor riesgo de presentar una IBG. A pesar de su baja incidencia, sus diagnósticos tardíos se encuentran entre las principales causas de morbilidad y mortalidad infantil. La toma de decisiones clínicas en niños pequeños febriles, especialmente en menores de 3 meses de edad, se ve obstaculizada por la incapacidad de discriminar con seguridad a la minoría de niños con IBG de aquellos con enfermedades virales autolimitadas.

2. OBJETIVOS.

- Presentar la epidemiología actual de las infecciones bacterianas diagnosticadas en lactantes febriles.
- Identificar aquellos datos de la historia clínica, la exploración física, y las pruebas complementarias, relacionados con un mayor riesgo de presentar una infección bacteriana.
- Proporcionar información sobre el rendimiento de las diferentes pruebas complementarias, con especial atención al análisis de orina, el hemograma y los biomarcadores sanguíneos, para predecir el riesgo de infección bacteriana en las diferentes edades.



- Proporcionar ayuda en la identificación de forma precoz de los pacientes, de entre los que presentan fiebre de corta duración como único motivo de consulta, que puedan estar afectados por una IBG y requerir tratamiento antibiótico específico.
- Presentar sendos algoritmos de manejo diagnóstico-terapéutico del lactante menor de 3 meses y del lactante de 3-24 meses de edad con fiebre sin foco.

3. DESARROLLO.

¿Cuál es la prevalencia y epidemiología actual de las infecciones bacterianas diagnosticadas en el lactante con fiebre sin foco?

- Infección del tracto urinario (ITU): es la infección bacteriana más frecuente en el lactante, con una prevalencia decreciente según aumenta la edad. En los menores de 90 días, la prevalencia es superior en niños (20% frente a en torno al 10% en niñas). A partir de esa edad, la prevalencia disminuye rápidamente en niños, manteniéndose similar en niñas hasta aproximadamente el año de edad. Así, entre 6 y 12 meses, en lactantes con fiebre $>39^{\circ}\text{C}$ es del 1-2% en niños y superior al 5% en niñas.
- **Infección bacteriana invasiva (IBI)**: este término incluye el aislamiento de un patógeno bacteriano en sangre, líquido cefalorraquídeo o, mucho menos frecuente cuando hablamos de lactantes con FSF, cualquier otro líquido habitualmente estéril (líquido pleural, líquido sinovial). De especial interés práctico es la **bacteriemia oculta (BO)**, definida como aquel síndrome febril en un paciente con estado general conservado, sin signos de sepsis ni infección focal identificada, en el que se identifica crecimiento de un microorganismo patógeno en sangre.
 - Lactante de 3-24 meses de edad: desde la introducción de la inmunización con la vacuna conjugada antineumocócica 13-valente, la prevalencia de IBI ha disminuido de forma considerable. Aun así, el *S. pneumoniae* sigue siendo la principal causa de IBI en este grupo de edad. Actualmente, la prevalencia de BO en este grupo de edad es inferior al 1% (y en muchas series, inferior al 0.5%). Otras causas de BO además de las producidas por serotipos neumocócicos no incluidos en la vacuna conjugada son el *S. pyogenes*, la *N. meningitidis* distinto a serogrupo C, la *Salmonella* spp, el *S. aureus* y el *H. influenzae* no tipificable.
 - Lactante menor de 90 días de vida: estos lactantes pequeños cuando consultan por FSF representan un reto aún mayor en la práctica médica ya que el riesgo que tienen de presentar una IBI con una clínica más larvada es más elevado que en lactantes mayores. Esto es debido a su inmadurez inmunológica y a que aún no han iniciado el calendario vacunal. La prevalencia de IBI es del 2-4%. La *E. coli* y el *S. agalactiae* son los



responsables de más del 80% de las IBI en este grupo de edad. Otros patógenos menos frecuentes son el *S. aureus* y el *S. pneumoniae* en mayores de un mes, y las enterobacterias y los enterococos en el neonato. La incidencia de *L. monocytogenes* es muy baja en la actualidad.

¿Qué factores clínicos se deben tener en cuenta a la hora de estimar el riesgo de presentar una infección bacteriana invasiva?

Existen una serie de factores clínicos que deben de tenerse en cuenta al atender a un lactante con FSF, ya que influyen en el riesgo de presentar una infección bacteriana:

- El estado general: se recomienda el uso del **Triángulo de Evaluación Pediátrica (TEP)** para evaluarlo. La presencia de un aspecto tóxico es el principal factor de riesgo de presentar una IBI. En aquellos pacientes con un TEP alterado, se deberán llevar a cabo las medidas de estabilización necesarias, siguiendo la **secuencia ABCDE**, realizar una evaluación diagnóstica amplia e iniciar de forma precoz tratamiento antibiótico empírico. También la alteración de constantes, como la frecuencia cardiaca y respiratoria, se ha relacionado con una mayor probabilidad de IBI, por lo que, si durante el proceso de triaje se detecta alteración de estos parámetros, es aconsejable realizar un abordaje ABCDE, para decidir las medidas de estabilización necesarias
- La edad: factor importante en la estimación del riesgo de presentar una IBG. A menor edad, mayor riesgo debido a la inmadurez del sistema inmunológico. Como se ha comentado en el anterior punto, las bacterias implicadas varían en función de la edad y también lo hace el rendimiento de las diferentes pruebas diagnósticas. Los dos grupos de edad más habitualmente utilizados en la práctica clínica, y en los que se diferenciarán las recomendaciones dadas en este consenso son el de los lactantes de 3-24 meses de edad y el de los menores de 90 días de vida.

Dentro del segundo grupo, aunque la mayoría de las guías clásicas utilizaban la edad de 28 días como aquella por debajo de la cual existe un riesgo aún mayor de presentar una IBI, estudios más recientes apoyan el uso de 21 días como el mejor punto de corte para este objetivo. Estos lactantes más pequeños presentan un mayor riesgo de padecer una IBI incluso aunque tengan un TEP normal y pruebas analíticas normales.

- La temperatura máxima alcanzada: el riesgo de presentar una IBI se incrementa según lo hace el grado de temperatura, aunque sin una clara relación directa.
- Antecedentes personales que supongan un mayor riesgo de presentar una infección bacteriana (inmunosupresión, patología crónica, presencia de dispositivos mecánicos...)
- El estado vacunal: con especial atención a las dosis de vacuna antineumocócica 13-valente.



¿Cuáles son las indicaciones de buscar una infección del tracto urinario en un lactante con fiebre sin foco?

La decisión de buscar una ITU en un lactante con FSF dependerá del riesgo que este tenga de presentar esta infección y la seguridad con que se pueda llevar a cabo un seguimiento en caso de que no se realice el estudio. En encuestas realizadas a pediatras, el riesgo de ITU por encima del cual la mayoría de encuestados decidía descartar dicha infección se situaba en el 1-2%. De acuerdo a este umbral, las recomendaciones habituales para el despistaje de ITU son:

- Lactantes de 3-24 meses de edad:
 - niñas <24 meses y niños <12 meses con temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$
 - lactantes con antecedentes de ITU previa y/o uropatía.
 - Lactantes con FSF de varios días de evolución, aunque no cumplan los criterios anteriores.
- Lactantes menores de 90 días de vida: se recomienda su despistaje en todo lactante con FSF, independientemente del sexo y el grado de temperatura.

La técnica de elección más frecuente es la realización de una tira reactiva de orina, analizando la presencia de la esterasa leucocitaria (marcador de piuria) y de nitritos (marcador de bacteriuria). Diferentes estudios han mostrado que la lectura de la tira reactiva de forma visual comparando los resultados con una tabla de referencia tiene un rendimiento similar al que realizan los lectores automatizados. Su rendimiento es similar también al del examen microscópico de la presencia de piuria y bacteriuria, siendo esta técnica más cara y precisando de más tiempo y la implicación del personal del laboratorio de Microbiología. Por otra parte, diversos estudios han demostrado que el rendimiento de la tira de orina en los menores de 90 días es similar al que tiene en lactantes mayores.

En aquellos pacientes con leucocituria y/o nitrituria, deberá recogerse una muestra de orina mediante un método estéril (sondaje uretral, punción suprapúbica) para la realización de urocultivo). En los menores de 90 días de vida, al presentar una mayor prevalencia de ITU por enterococos, se recomienda además la realización de una tinción de Gram, que permita orientar la pauta antibiótica más adecuada en aquellos pacientes con sospecha de ITU.

¿Cuáles son las indicaciones de buscar una bacteriemia oculta en un lactante con fiebre sin foco?



- Lactantes de 3-24 meses de edad:
 - lactantes con TEP alterado
 - lactantes con TEP normal inmunizados frente al *S. pneumoniae*: con la actual prevalencia de BO en pacientes correctamente vacunados, la mayoría de las guías no recomienda en estos pacientes la búsqueda sistemática de esta entidad. Se aconseja en pacientes con fiebre muy elevada ($T^a \geq 40.5^\circ\text{C}$), debido a que algunos estudios han encontrado una prevalencia superior en estos casos.
 - lactantes con TEP normal no inmunizados frente al *S. pneumoniae*: sí se recomienda su búsqueda de manera individualizada en pacientes con fiebre elevada, ya que como ya se ha comentado, el riesgo de presentar una IBI se incrementa según lo hace el grado de temperatura. Sin embargo, la mayoría de las guías no especifican a partir de qué temperatura hacerlo. La mayoría de los estudios aconsejan puntos de corte de $T^a > 39$ o $> 39.5^\circ\text{C}$.

Durante la epidemia de gripe, se recomienda la realización de una prueba rápida de detección de virus Influenza. El riesgo de coinfección bacteriana en pacientes con infección gripal confirmada microbiológicamente es muy bajo, por lo que un resultado positivo permitiría evitar la realización de analítica sanguínea en pacientes con TEP normal.

- Lactantes menores de 90 días de vida: se recomienda el despistaje de BO en todo paciente con FSF, independientemente del grado de la misma. Aunque la prevalencia de infección bacteriana también se incrementa según lo hace el grado de fiebre, no existe ningún valor de temperatura por debajo del cual la prevalencia sea tan baja que permita de forma segura la no realización de pruebas complementarias.

Además de la extracción de un hemocultivo, en los lactantes mayores de 3 meses de edad, se recomienda recoger una muestra para la realización de una técnica de reacción en cadena de la polimerasa para *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*. Esta prueba tiene mayor rendimiento que el hemocultivo para identificar dichas bacterias, su sensibilidad no disminuye en los pacientes que hayan recibido tratamiento antibiótico y se dispone de su resultado en menos tiempo.

¿Qué rendimiento tienen el hemograma, la proteína C reactiva y la procalcitonina para identificar bacteriemias ocultas?



El rendimiento de cada uno de estos parámetros analíticos varía dependiendo de la bacteria causante de la BO y del tiempo de evolución del proceso febril en el momento en que se analizan (los lactantes más pequeños consultan por procesos más recortados). Esto hace que la sensibilidad y especificidad de cada una de ellas sea diferentes en los dos grupos de edad:

- Lactantes de 3-24 meses de edad:
 - Hemograma: la leucocitosis >15.000 /mcL se asocia a un mayor riesgo de BO, siendo el parámetro más sensible para identificar esta entidad. La neutrofilia >10.000 /mcL también aumenta la probabilidad de presentar una BO. Debemos tener en cuenta que estos valores se han estudiado como marcadores de infección neumocócica y, por tanto, actualmente debemos interpretarlos con cautela ya que pueden no ser puntos de corte válidos para otras bacterias (*N. meningitidis*, *S. aureus* y *Salmonella spp* suelen asociarse con cifras inferiores de leucocitos en sangre). La leucopenia en pacientes con buen estado general se asocia habitualmente a procesos virales, pero en aquellos con sospecha clínica de sepsis es un factor de mal pronóstico. Interesa señalar que tanto la una cifra de leucocitos >20.000 /mcL como de neutrófilos >10.000 /mcL se han relacionado con riesgo de presentar una neumonía oculta, sobre todo en lactantes mayores de 12 meses y cuando se asocian a valores elevados de PCR. En estos pacientes se debe considerar la realización de una radiografía de tórax para descartar esta infección.
 - Proteína C reactiva (PCR): rendimiento limitado en lactantes de esta edad; valores >40 mg/L se relacionan en algunos estudios con mayor riesgo de BO.
 - Procalcitonina (PCT): parámetro más específico para detectar infección bacteriana, recomendándose utilizar el punto de corte de $\geq 0,5$ ng/mL.
- Lactantes menores de 90 días de vida:
 - PCT: es el parámetro más específico de infección bacteriana en este grupo de edad, gracias entre otros factores a su rápida cinética y su relación con la invasividad de la infección. El punto de corte más avalado por los estudios existentes es de $0,5$ ng/mL.
 - PCR: un valor >20 mg/L incrementa el riesgo de IBI, aunque su sensibilidad y especificidad son inferiores a los de la PCT.
 - Hemograma: la neutrofilia >10.000 /mcL incrementa algo el riesgo de presentar una IBI. Ni la leucocitosis ni la leucopenia son parámetros útiles en este grupo de edad como predictores de riesgo de IBI.



¿En qué situaciones se recomienda iniciar tratamiento antibiótico empírico en un lactante con fiebre sin foco y buen estado general?

La administración de tratamiento antibiótico empírico estaría indicada en todo paciente con FSF y TEP alterado y en aquellos con TEP normal en los que se haya realizado analítica sanguínea por presentar criterios de riesgo de BO y presente elevación de alguno de los parámetros infecciosos estudiados. Los lactantes menores de 21 días de vida deben recibir tratamiento antibiótico incluso aunque presenten TEP normal y normalidad de las pruebas analíticas realizadas.

Las pautas antibióticas recomendadas son las siguientes:

- Lactantes de 3-24 meses de edad:
 - Pacientes con TEP alterado: cefotaxima intravenosa 300 mg/kg/día repartido cada 6 h (máximo 12 g/día) o, como alternativa, ceftriaxona intravenosa 100 mg/kg/día en una o dos dosis (máximo 2 g/dosis).
 - Pacientes con TEP normal y parámetros analíticos sugestivos de infección bacteriana: ceftriaxona intravenosa o intramuscular 50 mg/kg en dosis única (máximo 2 g/dosis). Esta pauta es muy útil en aquellos centros que disponen de PCR bacterianas y pueden tener resultados en 24 horas. Para los centros donde no están disponibles, se puede considerar continuar con amoxicilina oral 80 mg/kg/día repartido cada 8 horas hasta disponer del resultado del hemocultivo. En cualquier caso, debe indicarse el seguimiento en las 24 horas siguientes por un pediatra.
- Lactantes menores de 90 días de vida: ver tabla. El riesgo incrementado de IBI en lactantes ≤ 90 días con elevación de parámetros infecciosos en la analítica sanguínea lo es en relación con la mayor prevalencia de BO. No hay estudios que hayan demostrado que los lactantes de esta edad, fuera del periodo neonatal, con TEP normal, presenten un mayor riesgo de meningitis bacteriana. Nuestra recomendaciones de realizar examen de LCR en este grupo de edad incluyen:
 - TEP alterado o sintomatología neurológica (convulsiones, fontanela abombada...)
 - Edad ≤ 21 días de vida
 - PCT ≥ 0.5 ng/mL, dado que este parámetro es el que más se ha relacionado con invasividad de la infección.

En aquellos lactantes >21 días de vida con TEP normal en que el parámetro alterado sea la PCR o el recuento absoluto de neutrófilos, no estaría indicado realizar de rutina una punción lumbar en lactantes



Tabla: tratamiento antibiótico empírico en lactantes menores de 90 días de vida con fiebre sin foco

	TEP normal y no pleocitosis (si indicación de realizar examen de LCR)	TEP alterado o pleocitosis
<1 mes	Ampicilina iv (50 mg/kg/6h en >7 días o 100 mg/kg/12h en ≤7días) + Gentamicina* iv (4 mg/kg/24h) *Sustituir Gentamicina por Cefotaxima si alta tasa de bacterias gentamicina-resistentes (especialmente <i>E. coli</i>)	Ampicilina iv (75 mg/kg/6h) + Cefotaxima iv (50 mg/kg/6h en >7 días o 50 mg/kg/12h en ≤ 7días) + Aciclovir iv (20 mg/kg/8h)
1-3 meses	Cefotaxima iv (50 mg/kg/6h) o Ceftriaxona iv (50 mg/kg/12h). <u>Valorar</u> asociar ampicilina iv (50 mg/kg/6h) si alta prevalencia bacteriemia por <i>Listeria</i> o Enterococo	Cefotaxima iv (75 mg/kg y continuar con 50 mg/kg/6h) + Vancomicina iv (15 mg/kg/6h) <u>Valorar</u> asociar ampicilina iv (75 mg/kg/6h) si alta prevalencia de meningitis por <i>Listeria</i> o Enterococo

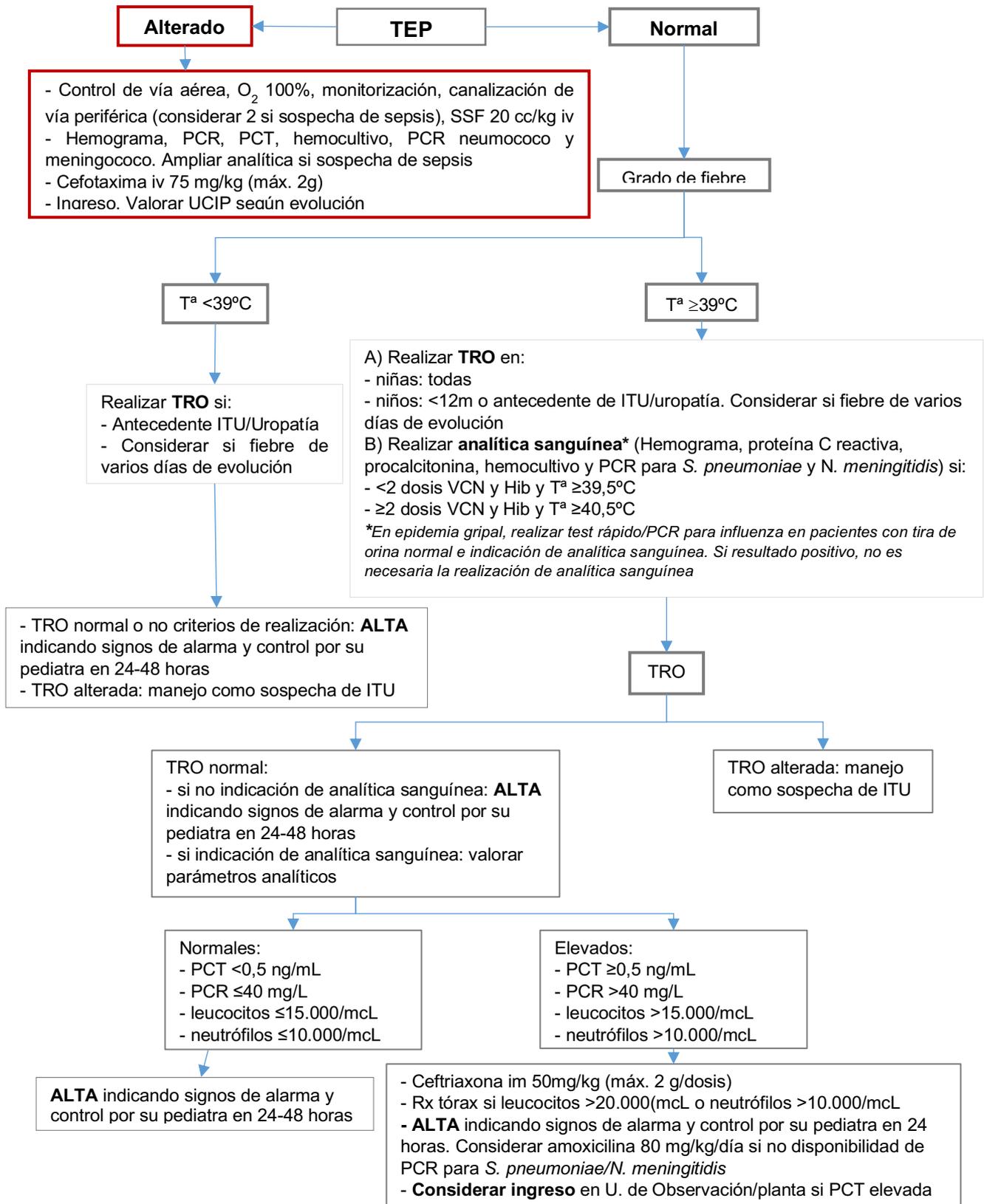
4. CONCLUSIONES.

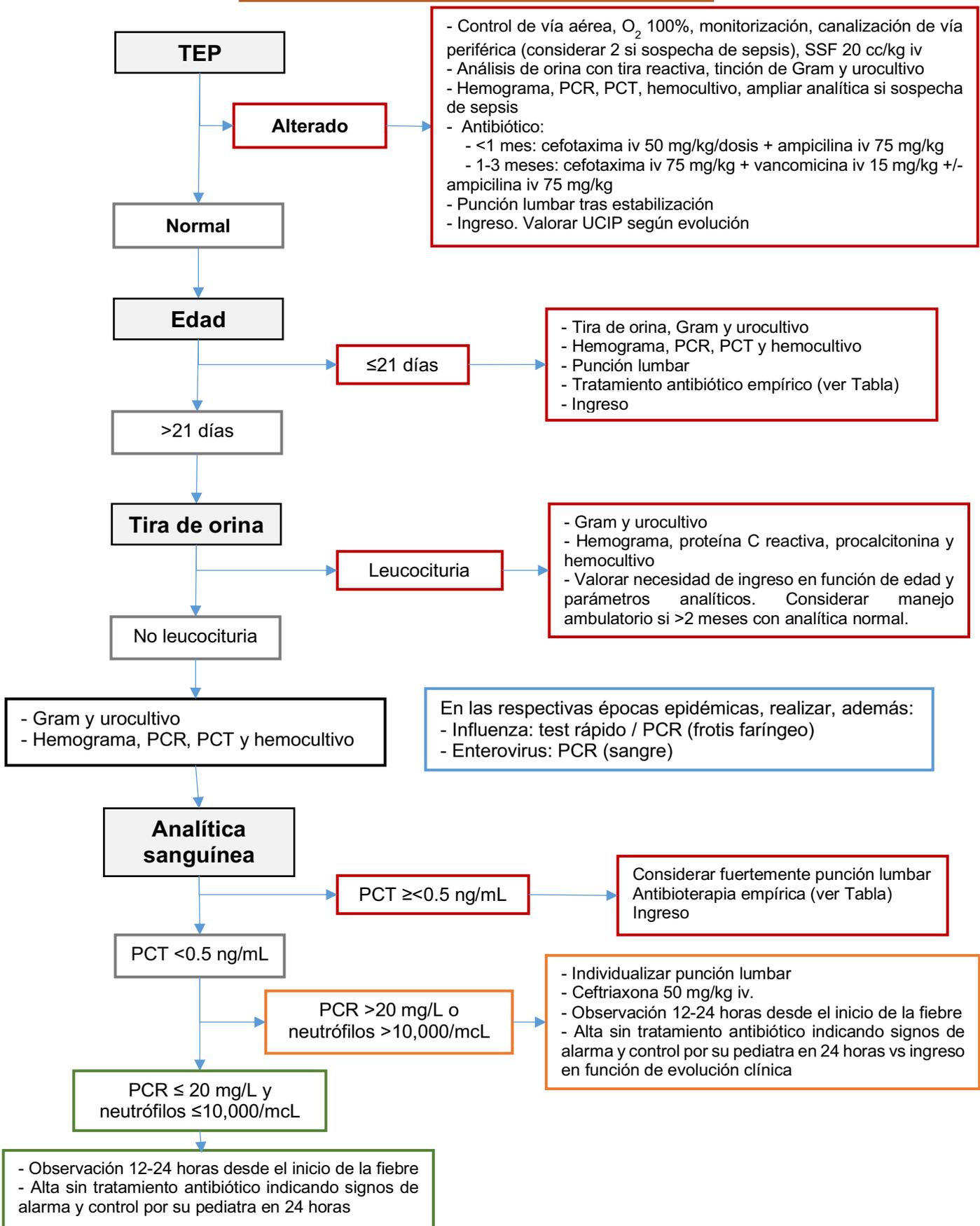
- ✓ El objetivo principal al atender a un lactante con FSF y TEP normal es identificar aquellos con riesgo de presentar una IBG, que son susceptibles de realización de pruebas complementarias.
- ✓ La ITU es la IBG más frecuente. Su frecuencia disminuye con la edad y varía entre sexos. En los lactantes <3 meses es mayor en niños, y en >3 meses en niñas.
- ✓ Por la prevalencia de BO y otras infecciones invasivas, la realización de analítica sanguínea está indicada en todo lactante <3 meses con FSF. La *E. coli* ha superado al *S. agalactiae* como primera causa de IBI en este grupo de edad.
- ✓ En el lactante mayor, el *S. pneumoniae* sigue siendo la primera causa de BO, aunque su prevalencia actual es tan baja que no está indicada su búsqueda sistemática en niños correctamente inmunizados.
- ✓ Ningún parámetro analítico permite por sí solo confirmar o descartar con total seguridad la presencia de una IBI. La procalcitonina es el parámetro analítico más específico de IBI en lactantes con FSF. El rendimiento de la proteína C reactiva y del hemograma es diferente en función de la edad. El recuento leucocitario es útil para descartar una BO neumocócica pero no para evaluar el riesgo de IBI en los menores de 3 meses.



5. ALGORITMOS/ANEXOS.

Lactante de 3-24 meses con FSF



**Lactante menor de 3 meses con FSF**



6. BIBLIOGRAFÍA.

1. 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.
2. Baraff LJ. Management of infants and young children with fever without source. *Pediatr Ann.* 2008;37(10):673-9.
3. Bressan S, Berlese P, Mion T, et al. Bacteremia in feverish children presenting to the emergency department: a retrospective study and literature review. *Acta Paediatr.* 2012; 101: 271-7.
4. Chiu IM, Huang LC, Chen IL, et al. Diagnostic values of C-reactive protein and complete blood cell to identify invasive bacterial infection in young febrile infants. *Pediatr Neonatol* 2018 <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2018.06.004>
5. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Andreola B, et al. Validation of a laboratory risk index score for the identification of severe bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child.* 2010;95(12):968-73.
6. Gangoiti I, Rodríguez E, Zubizarreta A, et al. Prevalence of occult bacteremia in infants with very high fever without a source. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(11):e271-e273.
7. García S, Mintegi S, Gómez B, et al. Is 15 Days an Appropriate Cut-off Age for Considering Serious Bacterial Infection in the Management of Febrile Infants? *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(5):455-8.
8. Gomez B, Bressan S, Mintegi S, et al. Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants. *Pediatrics.* 2012 Nov;130(5):815-22.
9. Gómez B, Díaz H, Carro A, et al. Performance of blood biomarkers to rule out invasive bacterial infection in febrile infants under 21 days old. *Arch. Dis Child* 2018 Nov 29 (Epub ahead of print).
10. Gomez B, Hernandez-Bou S, Garcia-Garcia JJ, et al; Bacteraemia Study Working Group from the Infectious Diseases Working Group, Spanish Society of Pediatric Emergencies (SEUP). Bacteremia in previously healthy children in emergency departments: clinical and microbiological characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015; 34: 453-60.
11. Gómez B, Mintegi S, Bresaan S, et al. Validation of the "Step-by-step" approach in the management of young febrile infants. *Pediatrics* 2016;138:1-10
12. Greenhow TL, Hung YY, Herz A. Bacteriemia in children 3 to 36 months old after introduction of conjugated pneumococcal vaccines. *Pediatrics.* 2017;139(4): e20162098.
13. Greenhow TL, Hung YY, Herz AM. Changing epidemiology of bacteremia in infants aged 1 week to 3 months. *Pediatrics.* 2012 Mar;129(3):e590-6.
14. Hernández-Bou S, Trenchs V, Batlle A, et al. Occult bacteriemia is uncommon in febrile infants who appear well, and close clinical follow-up is more appropriate than blood tests. *Acta Paediatr.* 2015;104(2):e76-81.
15. Luaces Cubells C, Mintegi S, García-García JJ, et al. Procalcitonin to detect invasive bacterial infection in non-toxic-appearing infants with fever without apparent source in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(6):645-7.
16. Martínez E, Mintegi S, Vilar B, et al. Prevalence and Predictors of Bacterial Meningitis in Young Infants With Fever Without a Source. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:494–8.
17. Mintegi S, Gómez B, Martínez-Virumbrales L, et al. Outpatient management of selected Young febrile infants without antibiotics. *Arch Dis Child* 2017;102:244-9.
18. Mistry RD, Wedin T, Balamuth F, et al. Emergency department epidemiology of pneumococcal bacteremia in children since the institution of widespread PCV7 vaccination. *J Emerg Med.* 2013 Dec; 45(6):813-20
19. Ramgopal S, Janofsky S, Zuckerbraun N et al. Risk of Serious Bacterial Infection in Infants Aged ≤60 Days Presenting to Emergency Departments with a History of Fever Only. *J Pediatr* 2019;204:191-5
20. Tripella G, Galli L, De Martino M, et al. Procalcitonin performance in detecting serious and invasive bacterial infections in children with fever without apparent source: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther Expert* 2017 Nov;15(11):1041-57.