

Lactantes febriles menores de tres meses sin foco aparente. ¿Es necesario cambiar la estrategia de evaluación? Probamos el *step by step*

Febrile infants of under three months of age without apparent focus. Is it necessary to change the assessment strategy? We tested the step-by-step approach

Lactentes febris com menos de três meses de idade e sem foco aparente. É necessário alterar a estratégia de avaliação? Tentamos o “passo a passo”

Manuel Dávila¹, Patricia Dall’Orso², Mónica Pujadas³, Javier Prego⁴

Resumen

Introducción: la fiebre es un motivo muy frecuente de consulta y hasta en un 20% de los pacientes no se encuentra la causa. En el ámbito de la emergentología pediátrica clásicamente ha existido interés en homogeneizar la forma de evaluar los lactantes febriles menores de tres meses. Contar con un protocolo que permita detectar precozmente el niño que cursa una infección bacteriana invasiva (IBI) sin realizar conductas desproporcionadas es todo un desafío.

Objetivo: evaluar y comparar la capacidad para identificar IBI en la pauta actual de fiebre sin foco (FSF) como en la estrategia *step by step*, en lactantes con FSF valorados en el DEP-CHPR.

Material y métodos: estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y de pruebas diagnósticas. Criterios de inclusión: lactantes menores de 90 días de vida que consultaron en 2017 y 2018 en DEP-CHPR con diagnóstico de FSF.

Resultados: se incluyeron 261 lactantes evaluados con la pauta de FSF actual, en ellos se aplicó la estrategia *step by step*. El rango de edad fue de 84 días (4–88 días) con una media de 41 días. Sexo masculino 148 niños (56,7%). Se registraron 37 infecciones bacterianas (14,2%) de las cuales 3 fueron IBI (1,1%) y 34 fueron no-IBI (13,1%). La sensibilidad para *step by step* fue de 0,94% y de 0,89 para la pauta actual, con un VPN de 0,98 para ambas estrategias.

Discusión: los lactantes menores de 3 meses son más susceptibles por características fisiológicas a infecciones bacterianas invasivas y cuanto más pequeño aumenta aún más la frecuencia. El *step by step* discrimina a menores de 1 mes en menores de 21 días y otro grupo de más de 21 días. Nuestra pauta no hace esta discriminación y realiza por igual laboratorio en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo; realizando en ocasiones estudios cruentos no necesarios.

Conclusiones: ambas estrategias aplicadas en esta población resultaron altamente sensibles para identificar infección bacteriana con un VPN elevado. La aplicación de *step by step* presenta como beneficio adicional evitar con seguridad la punción lumbar en recién nacidos entre los 21 y 28 días.

Palabras clave: Fiebre de origen desconocido

Lactante

1. Pediatra Emergentólogo. Asistente Depto. Emergencia Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR.
2. Pediatra Emergentólogo. Prof. Agda. Depto. Emergencia Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR.
3. Pediatra. Prof. Agda. Clínica Pediátrica “A”. Facultad de Medicina. UDELAR.
4. Prof. Depto. Emergencia Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR.
Depto. Emergencia Pediátrica. Facultad de Medicina. CHPR.
Trabajo inédito.
Los autores declaran no tener conflictos de intereses.
Este trabajo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.
Fecha recibido: 3 mayo 2021
Fecha aprobado: 23 junio 2022

Summary

Introduction: fever is a very frequent reason for consultation and in up to 20% of patients the cause has not been found. In the field of pediatric emergentology, there has been a traditional interest in homogenizing the way of assessing febrile infants under three months of age. Having a protocol that enables early detection of children with IBIs without engaging in disproportionate procedures is a challenge.

Objective: to evaluate and compare the ability to identify IBIs in the present FSF regimen as in the Step-by-Step strategy, in infants with FSF assessed at the Pereira Rossell Pediatric Hospital Center.

Material and methods: observational, descriptive, retrospective study and diagnostic tests. Inclusion criteria: Infants under 90 days of age who consulted in 2017 and 2018 at the DEP-CHPR with a diagnosis of FSF.

Results: 261 infants diagnosed with FSF regimen were included and they all received a Step-by-Step approach. The age range was 84 days (4 - 88) days with a mean of 41 days. Males 148 children (56.7%). There were 37 bacterial infections (14.2%), of which 3 were IBI (1.1%) and 34 were Non-IBI (13.1%). The sensitivity for the Step-by-Step approach was 0.94% and 0.89 for the current regimen, with a NPV of 0.98 for both strategies.

Discussion: infants younger than 3 months-old are more susceptible due to physiological characteristics to invasive bacterial infections, and the younger they are, the higher the frequency. The Step-by-Step Approach splits children of under 1 month of age into those under or over 21 days of age. Our guideline does not make this discrimination and performs the same blood, urine and cerebrospinal fluid laboratory tests sometimes carrying out blood tests is not necessary.

Conclusions: both approaches used in this population were highly sensitive to the identification of bacterial infections with a high NPV. The application of the “Step-by-Step” approach has the additional benefit of avoiding lumbar puncture to newborns of between 21 and 28 days of age.

Key words: Fever of unknown origin
Infant

Resumo

Introdução: a febre é um motivo muito comum de consulta e em até 20% dos pacientes a causa não é encontrada. No campo da emergência pediátrica, tradicionalmente tem havido interesse em homogeneizar a forma de avaliação de lactentes febris menores de três meses de idade. Ter um protocolo que permita a detecção precoce de uma criança com IBI sem realizar procedimentos desproporcionais é um desafio.

Objetivo: avaliar e comparar a capacidade de identificação de IBI na atual Diretriz da FSF e na estratégia Passo a Passo, em lactentes com FSF avaliados no DEP-CHPR.

Material e métodos: estudo observacional, descritivo, retrospectivo e de testes diagnósticos. Critérios de inclusão: Lactentes com menos de 90 dias de idade que consultaram em 2017 e 2018 no Hospital Pediátrico Pereira Rossell do Uruguai com diagnóstico de FSF. Resultados: Foram incluídos 261 lactentes avaliados com a atual diretriz da FSF, nos quais foi aplicada a estratégia Passo a Passo. A faixa etária foi de 84 dias (4 - 88) dias com média de 41 dias. Sexo masculino 148 crianças (56,7%). Foram registradas 37 infecções bacterianas (14,2%), sendo 3 IBI (1,1%) e 34 Não IBI (13,1%). A sensibilidade para Passo a Passo foi de 0,94% e 0,89 para o esquema atual, com VPN de 0,98 para ambas estratégias.

Discussão: crianças menores de 3 meses de idade são mais suscetíveis a infecções bacterianas invasivas devido às características fisiológicas e quanto menores, mais frequentes. O Passo a Passo separa crianças menores de 1 mês em dois grupos: menores de 21 dias e acima de 21 dias. Nossa diretriz não faz essa discriminação e realiza exames laboratoriais de sangue, urina e líquido cefalorraquidiano da mesma forma; às vezes realizando estudos de sangue que não são necessários.

Conclusões: ambas as estratégias aplicadas nesta população foram altamente sensíveis para identificar infecção bacteriana com alto VPN. A aplicação do “Passo a Passo” apresenta como benefício adicional evitar a punção lombar em recém-nascidos entre 21 e 28 dias.

Palavras chave: Febre de causa desconhecida
Lactente

Introducción

La fiebre es un motivo muy frecuente de consulta y hasta en 20% de los pacientes no se encuentra la causa⁽¹⁾. En el ámbito de la emergentología pediátrica clásicamente ha existido interés en homogeneizar la forma de evaluar los lactantes febriles menores de tres meses. Contar con un protocolo que permita detectar precozmente el niño que cursa una infección bacteriana invasiva (IBI) sin realizar conductas desproporcionadas es todo un desafío. Algunos países adoptaron un enfoque secuencial en base a una estratificación de riesgo. En nuestro país actualmente se aplica la pauta nacional vigente de fiebre sin foco para menores de 36 meses. Esta toma en cuenta la edad del paciente dividiéndolos en grupos de riesgo según examen físico, edad, antecedentes personales y resultados de laboratorio (criterios de Rochester) para decidir conductas⁽²⁾. En otros países, la secuencia de estudio de estos pacientes es similar, con algunas diferencias según la accesibilidad a determinados recursos de laboratorio. Es importante que la estrategia elegida para evaluar a los lactantes disponga de una buena sensibilidad para identificar a los pacientes graves y que tenga un buen valor predictivo negativo para poder otorgar el alta a los pacientes en forma segura, con bajo riesgo de IBI o infecciones bacterianas graves (IBG). Esta herramienta de evaluación está basada en la categorización de riesgos para presentar enfermedad bacteriana, sabiendo que el sistema inmune en lactantes pequeños es menos efectivo en el combate de estas y que es muy difícil identificarlas exclusivamente con datos clínicos. En el presente trabajo, se aplicó el protocolo conocido como *step by step*, que ha sido validado para evaluar lactantes febriles como herramienta precisa en poblaciones europeas⁽³⁾.

Objetivo

Evaluar el resultado del protocolo *step by step* en una cohorte de lactantes con FSF que habían sido valorados previamente de acuerdo con la pauta nacional vigente de fiebre sin foco aplicada el Departamento de Emergencia Pediátrica (DEP) del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR), estableciendo una comparación entre ambas estrategias en relación con su capacidad para identificar IBI.

Material y métodos

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y de pruebas diagnósticas. Criterios de inclusión: lactantes menores de 90 días de vida que consultaron desde el 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre del 2018 en DEP-CHPR, en los cuales se realizó el diagnóstico

inicial de FSF y se les aplicó la pauta vigente de FSF. Se aplicó “menores de 3 meses y fiebre” como filtros para la identificación de pacientes. Se tomaron los pacientes con diagnóstico de fiebre sin foco luego de revisar cada una de las historias clínicas. Variables a estudiar: edad en días, sexo (masculino o femenino), comorbilidades (cardiovasculares, respiratorias, metabólicas, neurológicas, otras) y factores de riesgo (Rochester⁽⁴⁾), fiebre (definida como temperatura axilar mayor o igual a 37,5°C), examen físico al ingreso (triángulo de evaluación pediátrica⁽⁵⁾). De las variables de laboratorio se incluyeron los puntos de corte y los criterios establecidos en el *step by step*: proteína C reactiva (PCR) (≥ 20 mg/dL), procalcitonina (PCT) ($\geq 0,5$ ng/ml), leucocitosis ($\geq 15.000/\text{mm}^3$ con leucocitos polimorfonucleares con valor absoluto $\geq 10.000/\text{mm}^3$). Antígenos virales por inmunocromatografía en secreciones respiratorias (búsqueda de adenovirus, parainfluenza, virus respiratorio sincitial e influenza A y B), examen de orina (considerando sugestivo de infección urinaria la presencia de cualquier recuento de leucocitos en sedimento o presencia de nitritos o estearasa leucocitaria positiva). Se definió según *step by step*: IBI como la presencia de un cultivo con desarrollo bacteriano en sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR). Infección bacteriana no invasiva (no-IBI) a la infección urinaria documentada por urocultivo, aislamiento bacteriano en coprocultivo, también se consideró el diagnóstico al alta de neumonía y/o otitis media aguda (OMA). Bacteriemia oculta se define como el desarrollo bacteriano en hemocultivo en pacientes con fiebre sin foco y TEP estable. Se consideró sepsis de acuerdo con los criterios de Goldstein⁽⁶⁾, la única modificación que realiza el *step by step* es que excluye los lactantes febriles con buena apariencia y leucocitosis si no asociaban otra variable alterada (taquicardia, taquipnea, bradipnea o signos de falla orgánica múltiple). Se estableció el destino del paciente (alta a domicilio, ingreso a cuidados moderados o intensivos).

Se recabaron datos de historias clínicas que se obtuvieron en forma electrónica del programa Geo Salud en tablas precodificadas (tabla 1). La información fue relevada de la misma forma para todos los casos y una misma persona recolectó los datos. En base al listado de lactantes menores de 3 meses con FSF se aplicó en forma “teórica” la secuencia del *step by step* utilizando los criterios clínicos y de laboratorio definidos en esta estrategia. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS19 y se expresó con distribución de frecuencias simples y medidas de resumen, se realizó el cálculo de riesgo con un intervalo de confianza de 95%. Se calcularon índices de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo

Tabla 1. Recolección de datos.

Caso	Sexo	Edad	TEP	Leucocituria	PCT (mg/dl)	PCR (mg/dl)	PMN (ml)	Urocultivo	Hemocultivo	Punción lumbar	Cultivo LCR	Estudio Viral LCR	Estudio multiplex LCR	EBI
1														
2														
3														
4														
5														

Tabla 2. Características clínicas, epidemiológicas, estudios complementarios y manejo de pacientes.

Edad (media e intercuartil) días	42 (23– 59)
Menores de 21 días	64
Varones (%)	56,7
Temperatura máxima medida (° C) (media)	38,2
Clasificados con TEP normal (%)	92,7
Punción lumbar (%)	31
ANF diagnóstico (%)	20,4
Ingresos (%)	68,6
CTI (%)	2,3

e índices de eficiencia pronóstica. Los datos fueron analizados de forma anonimizada, manteniendo la confidencialidad. El presente trabajo no presentó financiación ni tiene conflicto de intereses y fue avalado por el Comité de Ética del CHPR.

Resultados

Se incluyeron 261 lactantes, en ellos se aplicó la estrategia *step by step*. El rango de edad fue de 84 días (4–88 días) con una media de 41 días. Sexo masculino 148 niños (56,7%). Al obtener datos de historias clínicas narradas donde se incluyeron casos en los que no se siguió la pauta de estudio, hay algunas variables sin registro con pérdida de datos. Las variables edad y TEP no tuvieron pérdidas, leucocituria tuvo una pérdida de 4,5%, PCT y PCR 2%, neutrofilia 5%, hemocultivo 3,5%, urocultivo 5,5% y los estudios de LCR presentaron pérdidas de 3,8%. Se registraron 37 infecciones bacterianas (14,2%) de las cuales 3 fueron IBI (1,1%) y 34 fueron no-IBI (13,1%). En la tabla 2 se resumen las características clínicas, epidemiológicas, estudios complementarios y manejo de los pacientes.

En el grupo de alto riesgo de IBI por TEP inestable se encontraron n= 19, de ellos 5 pacientes presentaron infecciones bacterianas (dos IBI: un paciente de 36 días con aislamiento de *Streptococcus agalactiae* en hemocultivo, LCR y urocultivo, y otro paciente

de 23 días con *S. agalactiae* en LCR y hemocultivo). No-IBI en tres pacientes con ITU, dos a *Escherichia coli* y uno a *Enterococcus cloacae*. En este grupo de pacientes inestables se realizaron 10 punciones lumbares, dos presentaron cultivo positivo a *S. agalactiae* referidos anteriormente y un único paciente multiplex positivo para paraechovirus. Otros resultados de laboratorio positivos obtenidos en este grupo fueron en secreciones respiratorias un paciente con influenza A, un paciente con influenza B y uno con virus respiratorio sincitial. En los 10 pacientes restantes de este grupo la búsqueda etiológica fue negativa.

De acuerdo al *step by step* para la estratificación de riesgo se consideraron los menores de 21 días, n= 59. Ninguno presentó IBI, en siete de ellos se identificaron no-IBI (siete ITU, de las cuales cuatro fueron a *E. coli*, dos a *Klebsiella pneumoniae* y uno a *Enterococcus sp.*). Se realizaron 42 punciones lumbares, siete de ellas fueron traumáticas (16,7%) y no se pudo obtener LCR para estudio. Entre los que se logró analizar el LCR (35 casos) en siete se identificó una infección viral siendo la distribución según etiología: cinco enterovirus, un herpes tipo 2 y un herpes tipo 6 (identificados por estudio virológico y/o multiplex). Otros resultados positivos encontrados fueron: adenovirus en coproviroológico, VRS en secreciones respiratorias y *Haemophilus influenzae* no B en cultivo de secreción ocular (tabla 3).

Los pacientes estables y mayores de 21 días fueron 183. De acuerdo con la estrategia *step by step* se considera la leucocituria, siendo positiva en 61 casos. De estos, un paciente presentó IBI (con desarrollo de *E. coli* en hemocultivo y urocultivo) y 17 pacientes fueron no-IBI con ITU desarrollando en urocultivo: *E. coli* en 15, *K. pneumoniae* en uno y *Enterobacter cloacae* en uno. Se realizaron 10 punciones lumbares, hallándose herpes virus 6 en un paciente. Otros hallazgos con resultados positivos fueron VRS en dos pacientes (uno concomitantemente tenía ITU) y adenovirus en materias fecales en dos pacientes.

Pacientes con TEP estable, mayores de 21 días, con leucocituria negativa fueron 121. Lo siguiente a

Tabla 3. Diagnósticos al alta en pacientes de 0 a 30 días.

IBI	Sepsis	1	1*
	Meningitis	1	
No IBI	ITU	11	11
	NAC	0	
	OMA	0	
Otras infecciones	Virus LCR	8	22*
	Viroológico materia fecal	4	
	Virus respiratorios	8	
	Infección de piel	2	
	Conjuntivitis bacteriana	1	

* Un paciente presentó hemocultivo y LCR con desarrollo para *S. agalactiae*.

** Un paciente presentó virus respiratorio e ITU a *E. coli*.

Tabla 4. Criterios analíticos de bajo riesgo de EBI en <3 meses.

Leucocitos: 5.000-15.000/mm ³ .
Neutrófilos inmaduros: <1.500/mm ³ .
PCR <20 mg/dl, PCT <0,6 ng/ml
Sedimento urinario con <5 leucocitos por campo.

* Un paciente cultivó *S. agalactiae* en hemocultivo y LCR

** Un paciente ITU a *E. coli* y VRS+ en secreciones respiratorias.

considerar según *step by step* es el valor de la PCT: 25 fueron positivas y 96 negativas. De las positivas no hubo pacientes con IBI, cinco fueron no-IBI (todas ITU: cuatro a *E. coli* y una a *K. pneumoniae*). Se realizaron 11 punciones lumbares de las cuales tres fueron traumáticas y no se obtuvo LCR para estudio. De los ocho restantes se identificó herpes tipo 6 en un paciente a través del estudio PCR-multiplex. Se detectó adenovirus en un caso en secreciones respiratorias y en otro paciente en el estudio virológico de materia fecal.

El siguiente paso del *step by step* es el análisis de los pacientes con riesgo intermedio de infección bacteriana en el que se analizan la PCR y el conteo de neutrófilos mayor a 10.000/ml. Se observaron nueve pacientes catalogados con riesgo intermedio. No se detectó IBI y un paciente presentó ITU a *E. coli* (paciente de 39 días). Otro paciente egresó con diagnóstico al alta de NAC. En este grupo de riesgo intermedio no se realizaron punciones lumbares.

87 pacientes del total se consideraron de bajo riesgo de acuerdo con la estrategia *step by step*. En este grupo ningún paciente presentó IBI y dos presentaron ITU (uno por *K. pneumoniae* y otro por *E. coli* con detección de VRS en secreciones respiratorias).

Se realizaron nueve punciones lumbares (ocho pacientes entre 21 y 28 días y un paciente de 33 días). Ningún estudio (cultivo-multiplex) de LCR identificó infección bacteriana. En dos pacientes se identificó por multiplex enterovirus y herpes tipo 6. Se identi-

Tabla 5. Distribución según localización de las infecciones de lactantes de 31 a 90 días y por riesgo.

		Alto riesgo	Bajo riesgo	Total
IBI	Sepsis	2*	0	2
	Meningitis	1**	0	1
No IBI	Urocultivo	13	11	24
	NAC	0	1	1
	OMA	0	0	0
Otras infecciones	Virus LCR	0	2	2
	Viroológico materia fecal	1	3	4
	Virus respiratorios	2	6	8
	Infección de piel	0	0	0
	Total	19	23	42

*Un paciente presentó hemocultivo y urocultivo con desarrollo para *E. coli*.

**Un paciente presentó hemocultivo y LCR con desarrollo para *S. agalactiae*.

có adenovirus en tres coprovirológicos y un paciente con influenza A en secreciones respiratorias.

Pauta de fiebre sin foco actual: pacientes de 0 a 30 días = 95 niños (36,4%), se cumplió la pauta en 62 niños (65,3%) realizándose todos los estudios: hemograma, PCT, PCR, hemocultivo, examen de orina, urocultivo, punción lumbar con estudio del líquido cefalorraquídeo, radiografía de tórax y aspirado de secreciones nasales para búsqueda de antígenos virales si correspondía. Hubo solo un paciente de 23 días con IBI en el que se detectó *Streptococcus agalactiae* en hemocultivo y LCR. Las infecciones no-IBI fueron 11 ITU: siete pacientes *E. coli* (uno con VRS+ en secreciones respiratorias), dos pacientes con *Klebsiella pneumoniae*, uno con *Streptococcus agalactiae*, uno con *Enterococcus cloacae*. Se realizaron 62 punciones lumbares de las cuales ocho (12,9%) fueron traumáticas y en

Tabla 6. Pruebas diagnósticas para cada estrategia.

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	IEP+	IEP-
Step by step	0,94	0,38	0,20	0,98	1,53	0,14
Pauta FSF	0,89	0,83	0,47	0,98	5,4	0,12

Tabla 7. Pruebas diagnósticas para variables.

	Leucocituria	PCT	PCR+PMN
Sensibilidad	0,72	0,71	0,5
Especificidad	0,73	0,82	0,91
VPP	0,29	0,2	0,11
VPN	0,94	0,97	0,99
IEP+	2,64	4,07	5,87
IEP-	0,38	0,34	0,55

Valores de S, E, VPP, VPN, IEP+ y IEP-

el resto se obtuvo líquido cefalorraquídeo detectándose infecciones por estudio virológico y multiplex: cinco infecciones a enterovirus, una a herpes tipo 2, una a herpes tipo 6 y una a paraechovirus humano. Hubo 18 pacientes menores o iguales a 30 días en los que no se siguió la pauta y no se realizó punción lumbar, de estos ninguno tuvo IBI y dos tuvieron no-IBI (ITU a *E. coli* ambos). Se realizaron 65 aspirados nasofaríngeos para la búsqueda de antígenos virales por inmunocromatografía, de los cuales ocho fueron positivos (cuatro a VRS, dos a influenza A y dos a influenza B). Se identificó adenovirus en el estudio coproviroológico de tres pacientes y en uno rotavirus, posteriormente se realizó diagnóstico clínico de infección de piel en dos pacientes y uno cultivó *S. aureus*. Se identificó a *H. influenza* no tipificado en secreciones oculares de un paciente.

Los pacientes de 31 a 90 días fueron 166 (63,6%), de los cuales 11 (4,2%) se catalogaron como de mal aspecto general y se realizaron hemograma, PCR, PCT, hemocultivo, examen de orina y urocultivo; destacándose que no se realizó punción lumbar en 6 de los 11 niños. En este grupo se identificó IBI en un paciente de 38 días que desarrolló *S. agalactiae* en sangre y cultivo de LCR (también positivo en multiplex). Dos ITU fueron no-IBI: una a *E. coli* y otra a *E. cloacae*. Se detectó influenza A en el aspirado nasofaríngeo en un paciente. En los otros siete pacientes no se identificó la causa. Los pacientes con buen aspecto general fueron 155 y se clasificaron en alto y bajo riesgo para enfermedad bacteriana invasiva (tabla 4).

De los 166 lactantes, 36 (21,7%) fueron catalogados como de alto riesgo y se identificó IBI en dos pacientes, uno de 39 días que presentó *E. coli* en el hemocultivo y urocultivo y otro de 36 días que presentaba urocultivo, cultivo de LCR y hemocultivo con desarrollo de *S. agalactiae*, 13 lactantes presentaron no-IBI ITU: 11 a *E. coli*, los otros dos tuvieron a *E. cloacae* y a *K. pneu-*

monia como etiología. Además, se identificó en un paciente influenza A y en otro adenovirus en secreciones respiratorias. En otro paciente se identificó adenovirus en el estudio coproviroológico. Se realizaron 14 punciones lumbares, de las cuales dos fueron traumáticas. En 22 pacientes no se realizó punción lumbar, de estos 19 tenían alteraciones catalogadas como significativas en el examen de orina y en tres pacientes (13,6%) no se siguió la pauta y posteriormente no presentaron IBI ni no-IBI. De esos 19 pacientes con orina catalogada como patológica nueve tuvieron ITU. De los pacientes catalogados como bajo riesgo 130 lactantes (78,3%) no hubo pacientes que presentaran IBI. Presentaron no-IBI 12 pacientes de las que 11 fueron ITU (nueve a *E. coli* y dos a *K. pneumoniae*); y en un paciente se identificó NAC en la radiografía de tórax. Se realizaron cinco punciones lumbares a pesar de ser catalogados como de bajo riesgo, uno de ellos presentaba PCT de 26 ng/L sin otras alteraciones. Se identificó por multiplex en estos cinco niños dos pacientes con herpes 6. En secreciones nasofaríngeas se identificó a influenza A en cinco pacientes y a VRS en uno. En el estudio coproviroológico se identificó a adenovirus en tres pacientes (tabla 5).

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas fueron expresadas en media y cuartiles, y las variables cualitativas se expresaron en porcentajes. Calculamos el riesgo relativo para presentar IBI y no-IBI en los lactantes que estaban establecidos en los pasos del *step by step* y de los lactantes considerados de alto riesgo en la pauta actual. Se comparó la pauta actual de fiebre sin foco con el *step by step* para el total de lactantes.

En la pauta actual el riesgo de los pacientes de entre 31 y 90 días catalogados como de alto riesgo de presentar IBI y/o no-IBI es de 7,02 (límite inferior 2,88 y límite superior 17,10 para un intervalo de confianza del 95%) para presentar una infección bacteriana. En *step by step* los considerados de alto riesgo para IBI y/o no-IBI es de 2,34 (límites 0,79-6,94 para un IC 95%), para los menores de 21 días el riesgo es de 0,85 (0,35-2,18 para un IC 95%), la presencia de leucocituria positiva presenta un riesgo de 6,88 (2,69-17,62 IC 95%), para procalcitonina el riesgo de 11,75 (2,13-64,9 IC 95%). Los pacientes considerados de riesgo intermedio para IBI y No-IBI por PCR y/o neutrófilos mayor a 10.000/mm³ el riesgo es de 10,75 (0,61-188,64 para un IC 95%).

El valor de sensibilidad (S) para la estrategia *step by step* es 0,94 y para la pauta de FSF es 0,89; la especificidad (E) es de 0,38 para la primera y de 0,83 para la segunda, el valor predictivo positivo es bajo para ambas (0,20 y 0,47 respectivamente); presentan el mismo valor predictivo negativo 0,98, el índice de eficiencia pronóstica (IEP) positivo es 1,53 y 5,4 respectivamente; y el IEP negativo 0,14 y 0,12 respectivamente (tabla 6).

Se calcularon los valores de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), índice de eficiencia pronóstica positivo (IEP+) e índice de eficiencia pronóstica negativa (IEP-) para leucocituria, PCT y PCR+PMN en la estrategia *step by step* (tabla 7).

Discusión

La fiebre es uno de los motivos de consulta más frecuentes en la emergencia pediátrica⁽⁴⁾. Se define fiebre a la temperatura rectal igual o mayor de 38°C. La medición más frecuente en nuestro país es a nivel axilar, que es poco fiable, y se considera aproximadamente 0,5°C inferior a la rectal. Se debe considerar fiebre si se dispone de un registro axilar confiable de temperatura mayor o igual a 37,5°C⁽²⁾.

Se considera fiebre sin foco a la fiebre de corta evolución (menos de 72 h de iniciada) en menores de 36 meses y temperatura axilar mayor o igual a 37,5°C sin un foco clínico evidente o probable en la anamnesis y/o examen físico⁽²⁾. En el DEP-CHPR, se utiliza para la evaluación de estos pacientes un protocolo de fiebre sin foco que toma en cuenta la presencia de fiebre como la definida en un corto período de evolución.

El manejo de los lactantes con fiebre sin foco ha ido cambiando en los últimos años. Este reporte fue realizado antes de la pandemia SARS-CoV-2, por lo que no considera el manejo de estas infecciones. Desde el manejo con estudios de laboratorio en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo en todos los menores de 3 meses, a un manejo más conservador con estudio del líquido cefalorraquídeo en menores de 28 días o menores de 3 meses con marcadores de infección bacteriana invasiva⁽⁷⁾.

Actualmente existe una tendencia a dividir a los recién nacidos con fiebre sin foco estables en dos franjas: los menores de 21 días en los cuales se realizan todos los estudios (laboratorio en sangre, orina y punción lumbar), y los mayores de 21 días en los cuales no se realiza la punción lumbar para estudio de LCR si el laboratorio en sangre es normal⁽³⁾.

El protocolo utilizado en nuestro país no incluye esta división en la edad neonatal.

Los marcadores de infección bacteriana invasiva

utilizados en pacientes con fiebre sin foco son proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT) y leucocitosis ($\geq 15.000/\text{mm}^3$). Todos están disponibles en el centro donde se desarrolló el estudio. Los marcadores aumentan en respuesta a la infección por elevación de interleuquinas 1 y 6, interferones y otras citoquinas, estas respuestas dependen inicialmente del sistema inmune innato que detecta la infección de forma estereotipada y responde de igual forma a diferentes agresores en una primera etapa y posteriormente poniendo en funcionamiento respuestas más específicas con el sistema inmune adaptativo⁽⁸⁾. Estas citoquinas también pueden ser cuantificadas y ser medidas como reactantes de fase aguda. Actualmente no se utilizan en forma sistemática en nuestro medio. Más novedosos son los estudios de *microarrays* con ARN para distinguir enfermedades bacterianas de virales desde los primeros momentos con alta sensibilidad y discriminación, aunque aún están en fase de investigación^(9,10).

Las infecciones virales en este grupo etario son la causa más frecuente de fiebre sin foco, decreciendo la frecuencia de enfermedades bacterianas invasivas conforme aumenta la edad del niño, siendo de hasta 18% en recién nacidos y 10% en lactantes de 29 a 90 días. Superada esta edad se asocia fundamentalmente a los grados de temperatura alcanzada⁽⁷⁾. Este patrón de riesgo según la edad involucra el sistema inmune, ya que cuanto más pequeño es el niño son menores la actividad opsonizante, la capacidad macrofágica, la actividad de los neutrófilos y la producción de anticuerpos contra bacterias capsuladas⁽¹¹⁾.

Las infecciones bacterianas más frecuentes que se buscan descartar son: meningitis, meningococemia (en fases precoces), osteoartritis, neumonía y la infección urinaria, que pueden ser de muy baja expresividad clínica a esta edad⁽³⁾. Las bacterias más frecuentemente implicadas son las que se encuentran en la comunidad (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*) y los gérmenes del canal del parto (principalmente *Escherichia coli*)⁽¹⁾. Hasta en 20% de los pacientes con fiebre sin foco clínico no se logra identificar el germen⁽¹⁾. En esta serie, se identificó *Streptococcus agalactiae* en los dos pacientes con IBI. Este agente es responsable de IBI bajo la forma de infección tardía a pesar de la identificación y profilaxis. En los pacientes no-IBI de esta serie, el agente mayoritariamente aislado fue *Escherichia coli* en urocultivo en 27 niños correspondiendo al 77,1% de la población. Estos datos son coincidentes con las series internacionales donde se reporta a este agente como principal etiología de ITU (aproximadamente 80%).

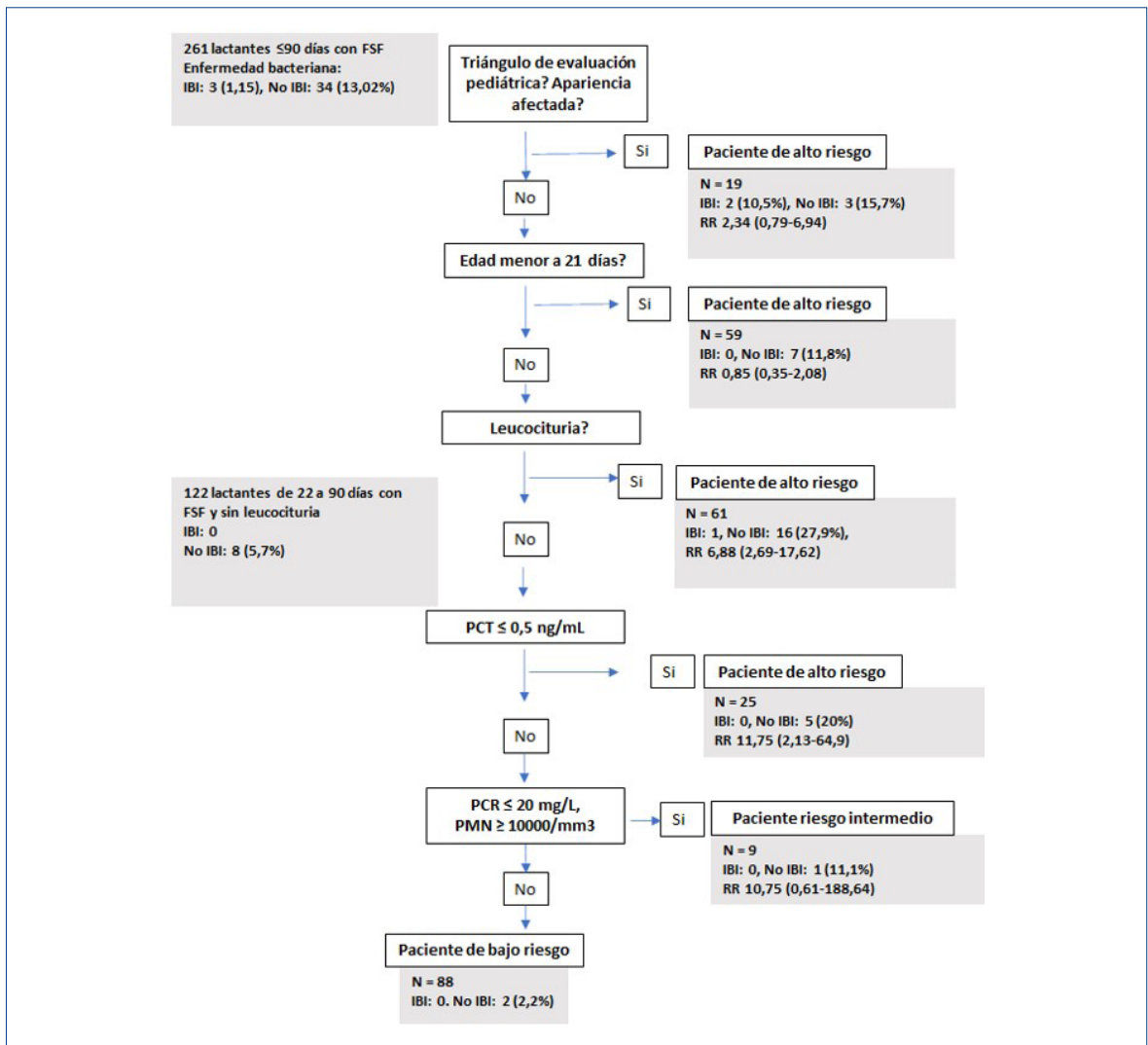


Figura 1. Prevalencia de IBI y no-IBI según diferentes subgrupos y riesgo de infección bacteriana para cada factor de riesgo.

En ocasiones los niños que se presentan solo con fiebre, la enfermedad se define en la evolución como ocurrió en esta serie diagnosticándose neumonía en un paciente, celulitis en dos y en un caso conjuntivitis a *H. influenzae*.

En esta población se identificaron virus respiratorios en ocho pacientes (VRS, adenovirus, influenza A y B) y en 3 de ellos se identificó un valor de PCT mayor a 0,5 ng/l. De estos un niño presentaba ITU concomitante. Parece sensato considerar a pesar de la identificación virológica, la presencia de marcadores de infección bacteriana obliga a descartar fundamentalmente la ITU.

En los dos años del estudio se presentaron un número similar de lactantes menores de 90 días: n=142 en 2017 y n=119 en 2018, y fueron poblaciones simi-

lares (33 menores de 21 días en 2017 y 31 en 2018). La mayoría de los lactantes eran sanos, de término sin comorbilidades significativas ni internaciones previas. Las comorbilidades más frecuentes encontradas fueron cardiopatías, exposición a VIH, anomalías de vías urinarias, prematurez y sífilis. Constituye una limitante del estudio el número de pacientes incluidos y la evidencia de una adhesión parcial a las recomendaciones de evaluación, lo que determinó una heterogeneidad en las conductas adoptadas por el equipo que asistió a estos niños. También se presenta como limitante la dificultad en la obtención de LCR de algunos niños que tenían indicación por pauta de punción lumbar.

La herramienta *step by step* comienza la evaluación de los niños febriles con la aplicación del trián-

gulo de evaluación pediátrica, realizando una primera división en dos grandes grupos. Esta constituye una diferencia con la forma de evaluar aplicando la pauta vigente en la que se considera exclusivamente el “aspecto tóxico” del niño. El riesgo de presentar IBI y/o no-IBI por el TEP inestable es de 2,34, es decir que los pacientes con TEP inestable tienen un riesgo 2,34 veces mayor. Este resultado está de acuerdo con el riesgo de IBI con el trabajo de Borja Gómez y Santiago Mintegi *Validation of the “step-by-step” approach in the management of young febrile infants*⁽³⁾, en el cual discrimina las IBI de las no-IBI.

Considerando la edad como variable de riesgo en la población en estudio y siguiendo la estrategia *step by step*, en los menores de 21 días se obtuvo un cálculo de riesgo de 0,85 con un intervalo de 0,35-2,08. Esto pone en evidencia que los niños menores a 3 semanas de vida tienen una tendencia mayor de infección bacteriana, coincidiendo con el trabajo de Borja y Mintegi referido previamente.

Continuando con la estrategia el tercer paso que se aplica es la presencia de leucocitos en orina como un ítem a evaluar. La leucocituria positiva, independientemente del recuento, presenta un riesgo elevado para IBI y no-IBI de 6,88. El considerar como positivo solo la presencia de leucocitos en orina, constituye una diferencia significativa con la respecto a la pauta vigente de evaluación determinando este hallazgo un riesgo elevado que se asocia fuertemente a la presencia de infección bacteriana.

Considerando la PCT como variable independiente un valor mayor a 0,5 ng/l aumenta el riesgo 11 veces (RR 11,75 con un límite inferior de 2,13 y uno superior de 64,9 para un IC del 95%), constituyendo un excelente marcador de infección bacteriana independientemente de las variables antes consideradas⁽¹⁰⁾ (figura 1).

La sensibilidad para detectar infección bacteriana en esta población de acuerdo con el *step by step* fue 0,94 y para la pauta vigente fue de 0,87. En ambas estrategias es elevado, mostrándose algo mejor el *step by step* como método de screening. El cálculo de la especificidad fue 0,38 para *step by step* y 0,83 para la pauta actual. El valor predictivo positivo (VPP) (0,20 y 0,47 respectivamente) fue bajo para ambas estrategias. El valor predictivo negativo (VPN) fue elevado para ambas estrategias (0,98) constituyendo un muy buen discriminador para la presencia de enfermedades bacterianas siendo el objetivo principal de la evaluación de los lactantes febriles. Considerando el cálculo de índices de eficacia pronóstica en esta población resultó con capacidad positiva insignificante y negativa moderada para *step by step* y para la pauta actual una capacidad moderada para ambos.

El enfoque de riesgo de IBI por edades es diferente en cada una de las pautas. La pauta actual tiene como punto de corte los 30 días de vida considerando este grupo como de riesgo alto para IBI donde se realiza la evaluación que incluye el estudio del líquido cefalorraquídeo.

En la estrategia *step by step*, sin embargo, se utiliza como punto de corte los 21 días, esto podría significar un cambio en la evaluación futura de los niños en este intervalo de edad (22 a 30 días de vida) si se decide aplicar el *step by step*.

En esta investigación se realizaron 64 punciones lumbares en los menores de 30 días, de las cuales 17 correspondía a niños entre 22 a 30 días. Siguiendo la estrategia *step by step* se podrían haber evitado 6 punciones lumbares porque no presentaban alto riesgo de IBI.

Los resultados mostraron que ninguno de estos niños tuvo infección del sistema nervioso central y solo se identificó un paciente de 26 días con herpes tipo 6 en LCR. Con respecto a este punto, debe considerarse la presencia aislada de herpes tipo 6 en LCR no necesariamente corresponde a una encefalitis por este agente.

Considerando esta observación, la aplicación de la estrategia *step by step* podrían evitarse maniobras invasivas en esta población⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Conclusiones

Ambas estrategias aplicadas en esta población resultaron altamente sensibles para identificar infección bacteriana con un VPN elevado. La aplicación de *step by step* presenta como beneficio adicional evitar con seguridad la punción lumbar en recién nacidos en su última semana de vida, esto supeditado a tener una muestra más grande que sea estadísticamente más significativa.

Referencias bibliográficas

1. Bruno M, Ellis A, coords. 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):S27-37.
2. Pauta de fiebre sin foco. En: XI Jornadas Integradas de Emergencia Pediátrica. Montevideo, 16-18 de octubre de 2012.
3. Gómez B, Mintegi S, Bressan S, Da Dalt L, Gervais A, Lacroix L. Validation of the “Step-by-Step” approach in the management of young febrile infants. Pediatrics 2016; 138(2):e20154381.
4. Jaskiewicz J, McCarthy C, Richardson A, White K, Fisher D, Dagan R, 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.
5. Ruiz J, Albañil M. Abordaje del niño con fiebre sin foco.

- En: Asociación Española de Pediatría. 12º Curso de Actualización Pediatría 2015. Madrid: Lúa, 2015:31-8. Disponible en: <https://www.aepap.org/sites/default/files/cursoaepap2015p31-38.pdf>. [Consulta: 4 abril 2021].
6. Avilés K, López A, Luévanos A, Jiménez B, García M, Ceja H, et al. Triage: instrumentos de priorización de las urgencias pediátricas. *Acta Pediatr Mex* 2016; 37(1):4-16.
 7. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6(1):2-8.
 8. Ferrero C, Lorente J. Protocolo de fiebre sin foco en < 90 días. Madrid: Hospital General Universitario Gregorio Marañón, 2017.
 9. Abbas A. Inmunología celular y molecular. 7 ed. Barcelona: Elsevier, 2012.
 10. Pennisi I, Rodríguez J, Moniri A, Kaforou M, Herberg J, Levin M, et al. Translation of a host blood RNA signature distinguishing bacterial from viral infection into a platform suitable for development as a point-of-care test. *JAMA Pediatr* 2021; 175(4):417-9.
 11. Fernández A, Luaces C, Pou J. Procalcitonina en la valoración del niño con fiebre sin foco. *An Pediatr Contin* 2004; 2(2):97-100.
 12. Cedrés A, Ferreira M, Costa N, León V, Giachetto G, Prego J. Cumplimiento y resultados de la aplicación del protocolo de abordaje de la fiebre sin foco en lactantes de 29 a 90 días de vida en el Departamento de Emergencia Pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Arch Pediatr Urug* 2015; 86(2):98-105.
 13. Mintegi S, Benito J, Astobiza E, Capapé S, Gómez B, Eguireun A. Well appearing young infants with fever without known source in the emergency department: are lumbar punctures always necessary? *Eur J Emerg Med* 2010; 17(3):167-9.
 14. Fainboin L, Geffner J. Introducción a la inmunología humana. 6 ed. Buenos Aires: Panamericana, 2011.

Correspondencia: Dr. Manuel Dávila.
Correo electrónico: hmanueldavila@gmail.com

Todos los autores declaran haber colaborado en forma significativa
Manuel Dávila, ORCID 0000-0002-1858-7693.
Patricia Dall Orso, ORCID 0000-0002-2526-7575.
Mónica Pujadas, ORCID 0000-0002-6396-5163.
Javier Prego, ORCID 0000-0002-6568-6547.