

MANEJO ACTUAL DEL NIÑO CON FIEBRE SIN FOCO ENTRE 3 Y 36 MESES DE EDAD

Dres. G. Berberian, F. Ledesma, J. Selandari, H. Paganini

INTRODUCCION

La fiebre es uno de los signos más comunes de presentación de enfermedad en la infancia. En los primeros 2 años de vida aproximadamente dos tercios de los niños consultan por cuadros febriles, siendo los menores de 39°C en su mayoría de causa viral, autolimitados y benignos. Es frecuente el hallazgo de algún foco clínico de infección en el momento de la consulta. Se debe recordar que el hallazgo del foco puede ser mediante la anamnesis, por ejemplo diarrea sanguinolenta relatada por los padres, o lactante con 39°C de fiebre vacunado hace 8 hs. con DPT¹.

También es posible encontrar algunos problemas no infecciosos tales como golpe de calor, intoxicación por drogas o el comienzo de una enfermedad oncológica o autoinmune. Sin embargo, salvo que haya sospecha clínica fuerte, rara vez está justificada la búsqueda de estas entidades en la fiebre aguda. La fiebre sin foco también puede ser el pródromo de una infección específica tal como faringitis, otitis media o neumonía, y que va a mostrar los hallazgos específicos horas o días después.

En otras infecciones agudas la fiebre puede preceder la aparición de los signos y síntomas específicos tanto como 3 días, por ejemplo, el sarampión, infección por virus influenza, leptospirosis, y la meningitis (viral o bacteriana). Otras infecciones pueden tener entre el inicio de la fiebre y la aparición de signos específicos un intervalo de más de tres días, por ejemplo, exantema súbito, hepatitis viral, mononucleosis infecciosa, fiebre tifoidea y enfermedad de Kawasaki¹.

Sólo el 14% de los niños se presentan sin foco demostrable al momento de la evaluación inicial. Aproximadamente el 3% de este grupo se encuentra en riesgo de presentar una bacteriemia oculta (BO)². Se define a la BO como la presencia de bacterias en la sangre, en un niño aparentemente sano con fiebre y sin signos de sepsis³. Es importante recalcar que el paciente con BO no aparenta muy enfermo, clínicamente no parece bacteriémico, luce lo suficientemente bien como para ser tratado ambulatoriamente, y no tiene una enfermedad comúnmente asociada a bacteriemia, por ejemplo neumonía o pielonefritis^{1,3,4}. (Tabla 1)

TABLA 1. BACTERIEMIA OCULTA.

Condición en la cual se detecta bacteriemia en un paciente en buen estado general, sin signos clínicos de foco infeccioso o sepsis y sin enfermedad crónica de base.

Por lo tanto cumple con todas las siguientes características:

- Fiebre alta.
- Sin clínica de sepsis (shock o petequias).
- Sin aspecto tóxico o toxoinfeccioso.
- Sin foco (neumonía, infección urinaria, meningitis, etc.).
- Sin enfermedad crónica o antecedentes sospechosos.
- Al examen clínico impresiona un paciente para seguimiento ambulatorio.

Es necesario tener en cuenta que mientras algunos cuadros podrían resolverse espontáneamente, la presencia de bacterias en la sangre puede preceder a la aparición de focos infecciosos severos como neumonía, infecciones osteoarticulares, pericarditis o meningitis. La importancia de la categorización del riesgo de padecer BO de un niño entre los 3 y 36 meses febril sin foco, está dirigido a la necesidad de detectar y tratar precozmente a

Servicios de Control Epidemiológico e Infectología, Clínica Pediátrica y Cuidados Intensivos.
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

los pacientes y así prevenir la aparición de infecciones severas.

Los microorganismos clásicamente asociados con la BO fueron *Streptococcus pneumoniae* (60-85%), *Haemophilus influenzae tipo b* (HIB)(5-20%), *Salmonella sp.*(2-5%) y *Neisseria meningitidis* (1-5%)⁵. Estudios recientes publicados por Kuppermann N y colaboradores⁶, Lee G y colaboradores⁷, mostraron un cambio epidemiológico en la que ellos denominan la “era post *Haemophilus influenzae tipo b*” debido a la introducción de la vacuna conjugada contra dicho organismo licenciada en USA en 1987, que mostró una reducción del 96% de las infecciones invasivas causadas por este patógeno. Es así que actualmente el *Streptococcus pneumoniae* ocupa el primer lugar con una frecuencia que varía según las series publicadas entre el 82 y el 93%⁸.

PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO

Estudios realizados antes del comienzo del uso de la vacuna contra el HIB mostraron una prevalencia de BO en niños entre los 3-36 meses con fiebre mayor a 39°C sin foco de entre 2,8 y 11,6%^{2,3}. Estudios recientes muestran un cambio, con una tendencia a la disminución de la prevalencia a cifras del 1,6-1,9%⁸.

Debido a que el diagnóstico de la BO no puede determinarse al momento de la evaluación inicial, se han realizado múltiples esfuerzos para identificar al grupo de niños que tienen más riesgo de estar bacteriémicos.

Dentro de la evaluación inicial debe contemplarse:

1) Evaluación clínica

La relación entre la apariencia tóxica o enferma del niño y la presencia de enfermedad grave ha sido claramente establecida^{9,10}. Por lo que la cuidadosa evaluación inicial del niño febril resulta fundamental para reconocer al que presenta signos de toxicidad. Para objetivar la evaluación clínica se desarrollaron distintas escalas con un amplio rango de especificidad y sensibilidad. La de Mc Carthy P y colaboradores¹¹, evalúa 5 parámetros clínicos: calidad del llanto, reacción ante los padres, color, hidratación y la respuesta a los estímulos sociales.

El antecedente de enfermedad previa o internación también aumenta el riesgo de que un paciente presente una infección bacteriana.

2) Edad

La BO ha sido reportada en todos los grupos etáreos incluyendo los adultos. Estudios iniciales mostraron una mayor incidencia en niños entre 6 y 24 meses. Los estudios prospectivos realizados más recientemente definen como grupo de riesgo a aquellos niños entre los 3 y 36 meses¹².

3) Temperatura

El aumento de la temperatura está directamente relacionado en forma proporcional al riesgo de bacteriemia. La incidencia de BO es del 1% con temperaturas menores a 38,9°C, 5% con registros mayores a 38,9°C y 12% con temperaturas mayores a 40,5°C¹³. La respuesta a los antitérmicos no mostró ser un dato predictivo de bacteriemia^{14,15,16}.

4) Recuento de glóbulos blancos (RGB)

Existe una importante relación entre el RGB y el riesgo de BO, siendo éste directamente proporcional al mayor recuento de glóbulos blancos¹⁷. Mc Gowan J y colaboradores¹², reportaron una prevalencia de BO del 1,2; 6,7 y 11,5% considerando un RGB menor a 10.000/mm³, de 10.000 a 20.000 y mayor a 20.000/mm³ respectivamente.

Teele D y colaboradores¹³ evaluaron la utilidad del corte en 15.000/mm³, observando un riesgo 5 veces mayor de bacteriemia en el grupo con valores mayores a 15.000 en relación a los que tenían cifras menores (13 versus 2,6%).

5) Recuento de neutrófilos totales y en cayado

El valor de estos parámetros como predictores de BO fue estudiado por Todd K y colaboradores¹⁸. Estos autores observaron que la presencia de más de 10.500 neutrófilos totales y más de 500 neutrófilos en cayado se relacionaron con una posibilidad del 80% de presentar BO. Estudios recientes como el de Isaacman D y colaboradores¹⁹ evaluaron en un análisis multivariado diferentes factores predictores de BO, hallando igual valor predictivo al RGB y al recuento de neutrófilos totales; el recuento de cayados no presentó relevancia.

6) Características de los neutrófilos

Los cambios en los neutrófilos como la presencia de granulaciones tóxicas o vacuolización fueron evaluados por Liu C y colaboradores²⁰, quienes mostraron un valor predictivo positivo del 76% en la identificación de niños con BO, hallazgo no convalidado por otros autores.

7) Reactantes de fase aguda

Bennish M y colaboradores²¹ compararon distintos reactantes de fase aguda en niños con BO: observaron que la proteína C reactiva (PCR) en un dosaje mayor a 3,5mg/dl y la eritrosedimentación mayor a 30 mm en la primera hora mostraron una sensibilidad del 55 al 80% en la predicción de BO.

8) Sedimento de orina y urocultivo

La presencia de un foco de infección urinario resulta esencial para el manejo actual y posterior del niño febril, por lo que a todo niño con riesgo de

BO se le debe solicitar una orina completa dentro de la evaluación inicial.

El urocultivo debe tomarse previo a la medicación antibiótica en aquellos niños que presenten mayor riesgo de infección urinaria. Se estima que la infección urinaria ocurre más frecuentemente en las niñas menores de 1 año (8%) y en los varones menores de 6 meses de edad (7%) con fiebre sin foco^{2,22,23}, por lo que en estos dos grupos de pacientes, a aquellos que tengan sedimento urinario patológico, y en los que presenten malformaciones en las vías urinarias o antecedente de infección urinaria, está indicado realizarlo.

9) Punción lumbar (PL)

La recomendación actual es de no realizar punción lumbar al inicio, salvo en el paciente que tenga signos clínicos de sospecha de sepsis y/o meningitis. La indicación de punción lumbar en un niño con hemocultivos positivos, dependerá del riesgo de compromiso meníngeo de acuerdo al microorganismo aislado, teniendo en cuenta que el riesgo de meningitis es del 6%, 25% y 86% para el *S. pneumoniae*, *HIB* y *N. meningitidis* respectivamente²⁴. Estudios recientes muestran una disminución global del riesgo de meningitis en pacientes con BO, debido a la disminución de infecciones invasivas por HIB. Alpern E y colaboradores⁸ reportaron un 0,03% de incidencia de meningitis en niños con BO por *Streptococcus pneumoniae*.

10) Hemocultivos

Se deben tomar dos muestras sucesivas en los niños considerados de alto riesgo de BO.

Actualmente se dispone de métodos automatizados para el procesamiento de hemocultivos que permiten la obtención más rápida del resultado, lo que facilita la toma de conducta rápidamente. Es así que la media de tiempo para obtener un hemocultivo positivo que es de 36 horas con las técnicas convencionales, podría reducirse a las primeras 24 horas²⁵.

Es conveniente intentar recolectar como mínimo 2 cc. en cada frasco de hemocultivo (sin superar el máximo recomendado por el fabricante) e incubarlo rápidamente a 37°C^{26,27}.

CONDUCTA TERAPEUTICA

La evaluación y el manejo de la BO dependen de la epidemiología, métodos diagnósticos disponibles, la eficacia de las distintas opciones terapéuticas y el riesgo de complicaciones.

Existen múltiples puntos de controversia en el manejo terapéutico de estos niños debido a la falta de elementos clínicos y del laboratorio sensibles y específicos al momento de la evaluación inicial^{2,3,17,26}.

Los interrogantes más frecuentes son:

a) ¿A qué paciente es necesario solicitar exámenes complementarios?

A todo niño entre 3 y 36 meses con fiebre mayor a 38,9°C sin foco, debe realizarse el laboratorio general (hemograma, orina completa) que sumado a los antecedentes y a la clínica permitirán valorar el riesgo de BO. Con un RGB > de 15.000 mm³ se recomienda la toma de 2 hemocultivos. El urocultivo estaría indicado en las situaciones de alto riesgo de infección urinaria independientemente del resultado de la orina completa (orina patológica, niño < de 6 meses, niña < de 1 año, antecedente de malformaciones en las vías urinarias o infección urinaria) que serán tratados con ATB.

b) Una vez evaluado el riesgo de BO ¿cuál antibiótico indicar y que vía utilizar?

Existen varios estudios retrospectivos que muestran una mejor evolución de las bacteriemias en aquellos pacientes de 3-36 meses con fiebre sin foco que fueron tratados tempranamente con ATB^{27,28}. La evaluación de estos estudios es limitada debido a que son retrospectivos y no comparables uno con otro. La base para la indicación antibiótica, se obtiene a partir de la revisión de los resultados de 20 estudios de BO, donde se evaluó la evolución de la bacteriemia en niños con y sin tratamiento ATB. Aquellos niños que no habían sido tratados, presentaron mayor persistencia de fiebre, de la bacteriemia y mayor incidencia de meningitis (56%, 21% y 9% respectivamente), respecto de aquellos que fueron tratados con ATB parenterales^{2,28}.

En cuanto a la vía de administración, un meta-análisis realizado por Baraff L y colaboradores y Lee S y colaboradores, muestra que los antibióticos (ATB) administrados por vía parenteral fueron más efectivos que los administrados por vía oral en la prevención de meningitis bacteriana. La probabilidad de padecer meningitis en un niño con bacteriemia se redujo del 9% en aquellos niños sin tratamiento antibiótico y 8,2% en los tratados con ATB orales, al 0,3% con la administración parenteral²⁸. Fleisher G y colaboradores²⁹ realizaron un trabajo multicéntrico donde evaluaron la evolución de los pacientes tratados con ceftriaxona intramuscular (IM) a 50mg/kg versus amoxicilina vía oral a 60mg/kg. Observaron un efecto beneficioso en la prevención de infección invasiva y mejoría de los síntomas en aquellos que recibieron ceftriaxona IM. Los efectos adversos de la medicación fueron mínimos.

En resumen, en los niños de alto riesgo de padecer BO se sugiere luego de la evaluación inicial comenzar con el tratamiento ATB hasta obtener el resultado de los cultivos.

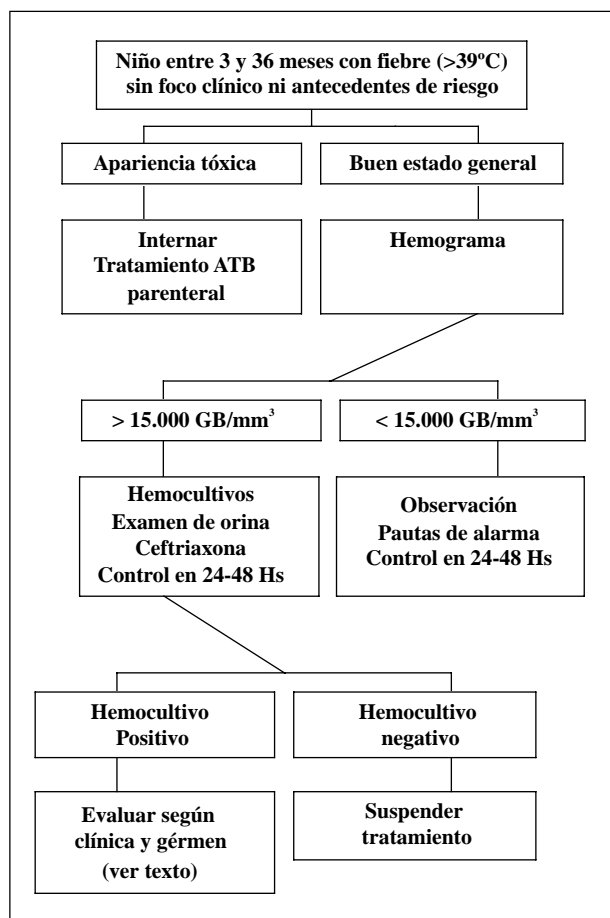
La decisión de internar o no al niño dependerá del medio socioeconómico cultural del paciente y de la posibilidad de control médico estrecho. Ante cual-

quier duda se debe internar al paciente para observación, durante 24-48 Hs. hasta obtener el resultado del hemocultivo y ver su evolución.

Los pacientes que se categorizan como de bajo riesgo no necesitan mas exámenes de laboratorio pero deben continuar con control clínico ambulatorio frecuente. Por ejemplo, Kuppermann encontró que ni los hallazgos clínicos ni el recuento de GB ayudan a detectar la bacteriemia por *N. Meningitidis*³⁰.

En el Algoritmo 1 se esquematiza la conducta recomendada.

ALGORITMO 1: MANEJO DEL NIÑO DE 3-36 MESES CON FIEBRE > 39°C SIN FOCO.



Para la reevaluación del niño en los días subsiguientes se deben tener en cuenta los signos clínicos y los resultados de los estudios obtenidos. A los pacientes con hemocultivos positivos y aspecto tóxico se debe internar, hemocultivar, realizar PL y antibióticos parenterales. A los pacientes con aislamiento de HIB o *N. meningitidis* se les debe realizar PL.

En el caso de aislar *S. pneumoniae* y con el paciente afebril y en buen estado general se pue-

de completar el tratamiento sin realizar PL, con ATB vía oral por 7 a 10 días. Si el paciente persiste con fiebre a las 24-48 Hs. de la toma de los hemocultivos iniciales se recomienda hemocultivar, realizar PL (especialmente si es menor de un año de edad), y tratar con ceftriaxona, preferentemente internado³¹.

CONCLUSION

Todo niño con apariencia tóxica debe internarse, estudiarse y comenzar con tratamiento parenteral. Los niños que tienen fiebre menor de 39°C, no requieren estudios de laboratorio ni ATB, pero deben darse las pautas de alarma. Cuando la temperatura es mayor a 39°C debe solicitarse un RGB. Con RGB >15.000 se le debe solicitar hemocultivos y administrar ATB por vía parenteral (ceftriaxona 50mg/kg) hasta obtener el resultado de los cultivos.

Las perspectivas futuras en el manejo de estos niños probablemente cambien en los próximos años en base a la disminución de la prevalencia de las infecciones por HIB causada por el uso de vacunas conjugadas para el HIB y actualmente para *S. pneumoniae* administradas a partir de los 2 meses de edad.

REFERENCIAS

- Lorin MI, Feigin RD. Fever without localizing signs and fever of unknown origin en Textbook of pediatric infectious diseases editado por RD Feigin, JD Chery 3rd. Ed. 1992 pp 1012-1015.
- Baraff L, Bass J, Fleisher G, et al. Practice Guideline for Management of Infants and Children 0-36 Months of Age with Fever Without Source. Pediatrics 1993; 92:1-12.
- Swindell SH, Chetham M, Roberts K. Fever Without Localizing Signs: The problem of Occult Bacteremia. Semin Pediatr Infect Dis 1993; 4:24-29.
- Kuppermann N. Occult bacteremia in young febrile children. Pediatric clinics of North America 1999;46:1073-1108.
- Fleisher GR, Platt R. Occult Bacteremia Study group: Intramuscular antibiotic therapy for prevention of bacterial sequelae in children with occult bacteremia. Pediatr Res 1992;31:161.
- Kuppermann N, Fleisher G, Jaffe D. Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children. Ann Emerg Med 1998;31:679-687.
- Lee GM, Harper M. Risk of bacteremia for febrile young children in the post-Haemophilus influenzae type b era. Arch Pediatr Adolesc Med. 1998;152:624-628.
- Alpern E, Alessandrini M, Bell L et al. Occult Bacteremia from a Pediatric Emergency Department: Current Prevalence, Time to detection, and Outcome. Pediatrics 2000;106:505-511.
- Wright PF, Thompson J, McKee K, et al. Patterns of illness in the highly febrile young child: Epidemiologic, clinical and laboratory correlates. Pediatrics 67:694,1981.
- Waskerwitz S, Berkelhamer J. Outpatient bacteremia: Clinical findings in children under two with initial temperature of 39,5_C. J Pediatr 99:231,1981.
- McCarthy P., Sharpe M, Spiesel, S et al. Observation Scales to Identify Serious Illness in Febrile Children. Pediatrics 1982; 70:802-809.
- McGowan JE, Bratton L, Klein J, et al. Bacteremia in febrile children seen in a "walk-in" pediatric clinic. N Engl J Med 1973;1309-1312.
- Teele DW, Pelton SI, Grant MJ et al. Bacteremia in febrile children under 2 years of age: Results of cultures of blood of 600 consecutive febrile children seen in a "walk in" clinic. J Pediatr 1975; 87:223-227.
- Baker RC, Tiller T, Bausher JC. et al. Severity of disease correlated with fever reduction in febrile infants. Pediatrics 1989; 83:1016-1619.

15. Torrey SB, Henretig F, Fleisher G, et al. Temperature response to antipyretic therapy in children: Relationship to occult bacteremia. *Am J Emerg Medicina Basada en Evidencia* 1985; 190-192.
16. Yamamoto LT, Wigder HN, Fligner DJ, et al. Relationship of bacteremia to antipyretic therapy in febrile children. *Pediatr Emerg Care* 1987; 3:223-227.
17. Jaffe D. Occult Bacteremia in Children. *Adv Ped Infect Dis* 1994; 9:237-259.
18. Tood K. Childhood infections. *Am J Dis Child* 1974;127:810-6.
19. Isaacman D, Shults J, Gross T, et al. Predictors of Bacteremia in Febrile Children 3 to 36 Months of Age. *Pediatrics* 2000; 105: 977-982.
20. Liu C, Lehan C, Speer ME, et al. Early detection of bacteremia in an outpatient clinic. *Pediatrics* 1985;75:827-831.
21. Bennish M, Beem MO, Ormsste V. C-reactive protein and zeta sedimentation ratio as indicators of bacteremia in pediatric patients. *J Pediatr* 1984;104:729-732.
22. Bauchner H, Philipp B, Doshefsky b, et al. Prevalence of bacteriuria in febrile children. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6: 239-242.
23. Lohr JA, Portilla MG, Geuder TG, et al. Dunn ML. Making a presumptive diagnosis of urinary tract infection by using urinalysis performed in an on site laboratory. *J Pediatr* 1993; 122:22-25.
24. Shapiro ED, Aaron NH, Wald ER, et al. Risk factors for development of bacterial meningitis among children with occult bacteremia. *J Pediatr* 1986; 109:15-19.
25. Krisher K, Whyburn D, Kopernick F. Comparison of the Bact/Alert pediatric blood culture system, Pedi-Bact, with conventional culture using 20-milliliter B-D supplemented peptone broth tube. *J Clin Microbiol.* 1993;31:793-797.
26. Paganini H. Fiebre Sin Foco en el Niño de 3 a 36 Meses de Vida. *Infectología para la práctica Diaria. FUNCEI* 1998. Tomo III :77-86.
27. Bauchner H, Pelton S. Management of Young Febrile Child: A Continuing Controversy. *Pediatrics*1997 (letter).
28. Baraff LJ, Lee SI. Fever without source: management of children 3 to 36 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:146-151.
29. Fleisher GR. Management of children with occult bacteremia who are treated in the emergency department. *Rev Infect Dis* 1991;13:S156-159.
30. Kuppermann, N., Malley R, Inkelis SH, Fleisher GR. Clinical and hematologic features do not reliably identify children with unsuspected meningococcal disease. *Pediatrics* Feb 1999; 103:E20.
31. Bachur, R., Harper, MB. Reevaluation of outpatients with Streptococcus pneumoniae bacteremia. *Pediatrics* 2000.Mar;105:502-9.