

SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA

7º CONGRESO ARGENTINO DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA



Controversias y decisiones en el niño febril.

¿Antibióticos en todos los menores de un mes?

Dr. Fausto Martín Ferolla
Grupo de Trabajo “El Niño Febril”
Región Metropolitana - SAP

Zoe tiene fiebre...

Zoe tiene 15 días de vida, nació a término con peso adecuado.

No tiene antecedentes de importancia.

La llevan a la guardia de un hospital zonal por fiebre de 38°C, donde le realizan estudios (que los padres no tienen) e indican seguimiento ambulatorio.

Zoe tiene fiebre...

Sus padres consultan nuevamente a la guardia de otro hospital. Está algo irritable por la fiebre y notan que no come como siempre.

Se encuentra febril (38.3°C), sin otros datos significativos al examen físico.

Zoe tiene fiebre...

Se interna en neonatología.

Estudios al ingreso:

- Hemograma: GB: 5000/mm³ (Ne50%/Li43%), Hb 14 gr/dl, plaquetas 493000/mm³.*
- Proteína C reactiva: 17 mg/l*
- Sedimento urinario: normal.*
- LCR: 8 leucocitos/mm³. Abundantes hematíes.*

FIEBRE SIN FOCO EN MENORES DE UN MES

- **13% de las consultas en emergencias y 30% de las internaciones en lactantes de esta edad.**
- **Riesgo de infección bacteriana grave (IBG): 7 - 28%.**
 - **Infección urinaria: 7 - 16%**
 - **Bacteriemia: 2.5 - 6%**
 - **Meningitis: 0.5 - 6%**
 - **Neumonía: 0.5 - 2.3%**
 - **Enteritis: 0.5 - 1%**

Parga L et al. En: Grupo de Trabajo "El Niño Febril". Fiebre en Pediatría. FUNDASAP Ediciones. 2006.

Fernández RC et al. An Pediatr 2006; 65(2):123.

Kadish HA et al. Clin Pediatr 2000; 39:81.

Schwartz S et al. Arch Dis Child 2009; 94:292.

García S et al. Pediatr Infect Dis J 2012; 31:455.

Baker MD. Arch Pediatr Adolesc Med 1999; 153:508.

Marom R. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007; 92:F15.

FIEBRE SIN FOCO EN MENORES DE UN MES

- Los signos de interacción son escasos o nulos.
- No son útiles las escalas de observación clínica.
- El 75% no tiene datos clínicos significativos en la evaluación inicial.
- Sistema inmunológico inmaduro:
 - menor actividad de macrófagos, neutrófilos y opsoninas
 - pobre respuesta de anticuerpos a bacterias capsuladas

Berberian G. En: Paganini HR. Infectología pediátrica. 2007.

Ishimine P. Pediatr Clin N Am 2006; 53:167-194.

Baraff LJ, et al. Ann Emerg Med 1993; 22:1198-1210 .

Byington CL, et al. Pediatrics 2004; 113:1662-1666.

Baker MD, et al. Pediatrics 1999; 103:627-31.

Variabilidad en la toma de decisiones

Management and Outcomes of Care of Fever in Early Infancy

- Estudio prospectivo observacional.
- Realizado por la Pediatric Research in Office Settings de la Academia Americana de Pediatría.
- Red de 573 miembros en 219 centros.
- Incluyeron 775 neonatos febriles en 3 años.

Table 3. PROS Practitioner Adherence to Guidelines

Age/Appearance	Recommendation	Cases in Which Guideline Was Followed, %
<31 days	Complete sepsis workup/hospitalization/antibiotics	45.7

Signos sutiles de infección

- Dificultades en la alimentación.
- Disminución de los movimientos espontáneos.
- Cambios mínimos de color.
- Ictericia.
- Mal progreso de peso.
- Distensión abdominal.
- *“No lo veo bien”.*

Etiologías bacterianas

TYPE OF SERIOUS BACTERIAL INFECTION IDENTIFIED IN THE 372 FEBRILE INFANTS LESS THAN 28 DAYS OF AGE†

<u>Disease</u>	<u>No (%) of 372 febrile infants</u>
Urinary tract infection	32 (8.6)
<i>Escherichia coli</i>	24
<i>Streptococcus</i> group B	4
<i>Enterococcus</i>	2
<i>Klebsiella</i>	1
<i>Proteus</i>	1
Bacteremia	12 (3.2)
<i>Escherichia coli</i>	5
<i>Streptococcus</i> group B	3
<i>Streptococcus</i> group A	2
<i>Salmonella</i>	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1
Meningitis	5 (1.3)
<i>Escherichia coli</i>	2
<i>Streptococcus</i> group B	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1
Cellulitis*	3 (0.8)
<i>Streptococcus</i> group A	2
<i>Streptococcus</i> group B	1
Septic arthritis	1 (0.3)
<i>Streptococcus</i> group B	
Gastroenteritis	1 (0.3)
<i>Salmonella</i>	

Utilidad de los parámetros de laboratorio: glóbulos blancos

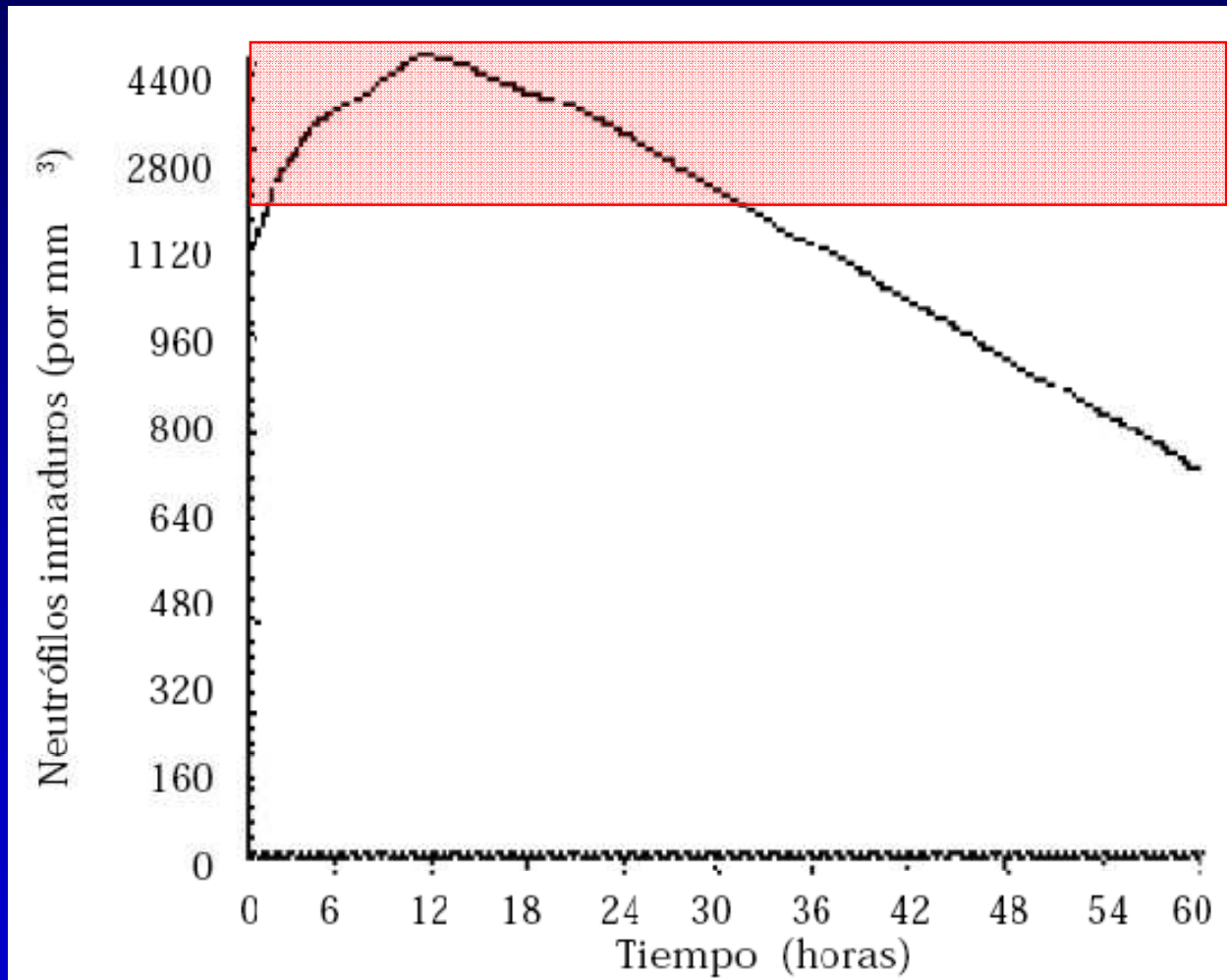
- **Leucocitosis:** pueden observarse recuentos de hasta $50000/\text{mm}^3$ en las primeras 48-72 horas de vida en recién nacidos sanos.
- **Leucopenia:** tiene más valor, especialmente en las primeras horas de vida.
- **Índice neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales (>0.2):** mayor sensibilidad a menor edad (60 - 90%).

Cambios producidos con la edad en el recuento de neutrófilos en recién nacidos sanos de término (células/mm³).

Edad posnatal	Percentilo 5	Promedio	Percentilo 95
Nacimiento	4.120 ¹	7.750	14.600
6 horas	6.640 ¹	12.500	23.500
12 horas	6.640 ¹	12.500	23.500
18 horas	6.370 ¹	11.000	20.700
24 horas	4.830 ¹	9.100	17.100
36 horas	3.820 ¹	7.200	13.400
48 horas	3.080 ¹	5.800	10.900
3 días	2.550	4.800	9.040
4 días	2.260	4.250	8.000
5 días	2.040	3.850	7.250
7 días	1.800	3.400	6.400
10 días	1.730	3.250	6.120
2 semanas	1.700	3.200	6.020
3-4 semanas	1.650	3.100	5.840

Gregory J et al. Arch Dis Child 1972; 47:747.

Rango de neutrófilos inmaduros en neonatos sanos según horas de vida



Mamroe BL. J Pediatr 1979; 95:89.

Utilidad de los parámetros de laboratorio: glóbulos blancos

Does leucocytosis identify bacterial infections in febrile neonates presenting to the emergency department?

L Brown, T Shaw, W A Wittlake

Emerg Med J 2005;22:256–259. doi: 10.1136/emj.2003.010850

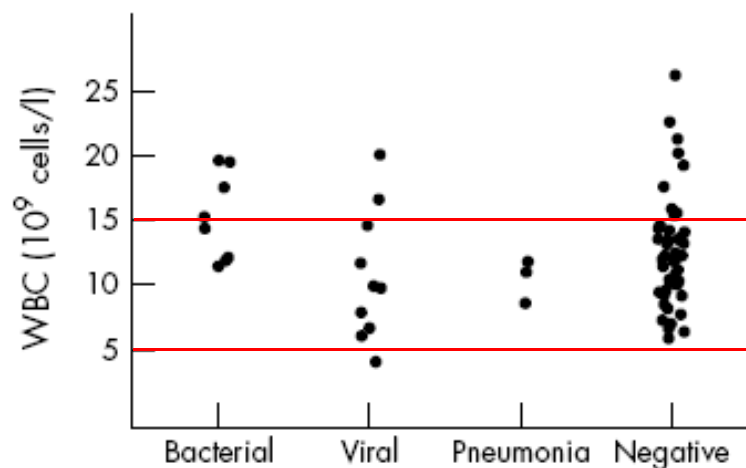
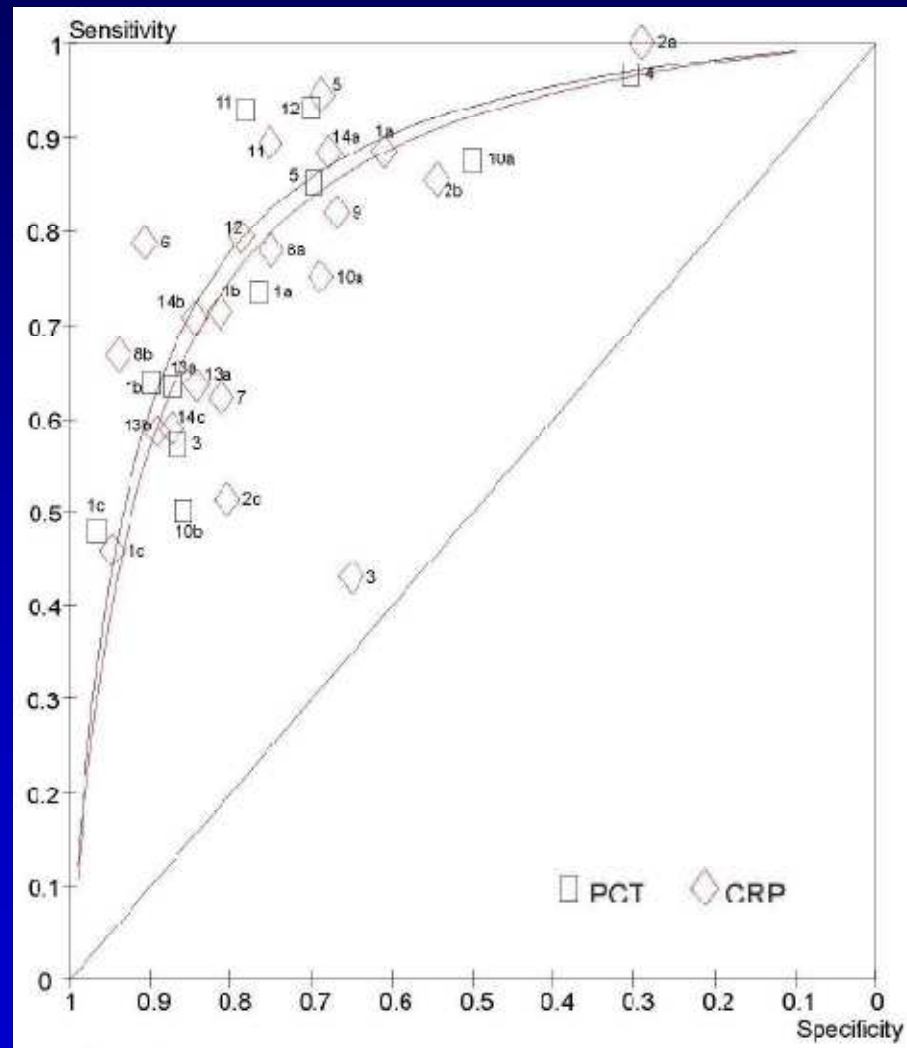


Figure 1 Distribution of white blood cell (WBC) counts by microbiological/radiographic group.

Utilidad de los parámetros de laboratorio: proteína C reactiva - procalcitonina



Royal College of Paediatrics and Child Health. NICE Clinical Guideline. 2013.

Utilidad de los parámetros de laboratorio: proteína C reactiva - procalcitonina

	Sensibilidad	Especificidad
Procalcitonina	80% (68-88%)	80% (71-87%)
Prot. C reactiva	80% (69-88%)	74% (68-79%)

Utilidad de los parámetros de laboratorio: proteína C reactiva - procalcitonina

- La procalcitonina parecería ser más efectiva.
 - 10 estudios de baja a muy baja calidad.
 - Niveles menores a 0.5 ng/ml maximizan la sensibilidad.
- Proteína C reactiva:
 - 15 estudios de moderada a muy baja calidad.
 - Niveles menores a 20 mg/L maximizan la sensibilidad.
- No se demostró diferencia clínicamente relevante entre ambos parámetros.

Los parámetros de laboratorio son más útiles a mayor tiempo de evolución de la fiebre

Predicting Severe Bacterial Infections in Well-Appearing Febrile Neonates

Laboratory Markers Accuracy and Duration of Fever

The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 29, Number 3, March 2010

TABLE 2. Laboratory Markers of Patients With and Without SBI for Initial (<12 h From Fever Onset), and Repeated Determination (>12 h From Fever Onset)

	SBI (n = 25)	Non SBI (n = 74)	P
<12 h from fever onset (99 patients)			
WBC (mm ³)	11130 (8600–13950)	9960 (7560–12500)	NS
ANC (mm ³)	6700 (4300–8040)	3670 (2600–5100)	<0.0001
CRP (mg/L)	16.1 (3.7–49.6)	1.8 (1.0–6.3)	<0.0001
	SBI (n = 5)	Non SBI (n = 53)	P
>12 h from fever onset (58 patients)			
WBC (mm ³)	21520 (10400–23220)	9980 (7150–11575)	0.0341
ANC (mm ³)	11580 (8600–15030)	3040 (2050–3870)	0.0104
CRP (mg/L)	55.3 (44.3–62.5)	3.5 (1.3–10.1)	0.0003

Los parámetros de laboratorio son más útiles a mayor tiempo de evolución de la fiebre

	Sensitivity (% [95% CI])	Specificity (% [95% CI])	PPV (% [95% CI])
Initial determination: fever <12 h (all patients)			
WBC <5000/mm ³	28 (14.3–47.6)	87.7 (78.2–93.4)	43.75 (23.1–66.8)
OR >15,000/mm ³			
ANC >10,000/mm ³	20.0 (8.9–39.1)	97.3 (90.6–99.3)	71.4 (35.9–91.8)
CRP >20 mg/L	48.0 (30.3–66.5)	93.2 (85.1–97.1)	70.6 (46.9–86.7)
Repeated determination: fever >12 h (58 patients)			
WBC <5000/mm ³	80.0 (37.6–96.4)	90.6 (79.7–95.9)	44.4 (18.9–73.3)
OR >15,000/mm ³			
ANC >10,000/mm ³	80.0 (37.6–96.4)	100 (93.2–100)	100 (51.0–100)
CRP >20 mg/L	100 (56.6–100)	96.2 (87.2–99.0)	71.4 (35.9–91.8)

INFECCIÓN URINARIA (IU)

Métodos rápidos para diagnóstico de sospecha

El sedimento urinario no es útil por si sólo para descartar infección urinaria.

Hasta un 50% de los pacientes con diagnóstico de infección urinaria puede tener sedimento normal.

Jaskiewicz JA, Mc Carthy CA, et al. Pediatrics 1994; 94:390.

Shaw KN, Mc Gowan KL, et al. Pediatrics 1998; 101: E1.

Gorelick MH, Shaw KN. Pediatrics 1999; 104:54.

Bachur R, Harper MB. Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 155:60.

Lin DS, Huang IY, et al. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 223.

Herr S, Wald E, et al. Pediatrics 2001; 108:866.

American College of Emergency Physicians. Ann Emerg Med 2003; 42:530.

INFECCIÓN URINARIA (IU)

Métodos rápidos para diagnóstico de sospecha

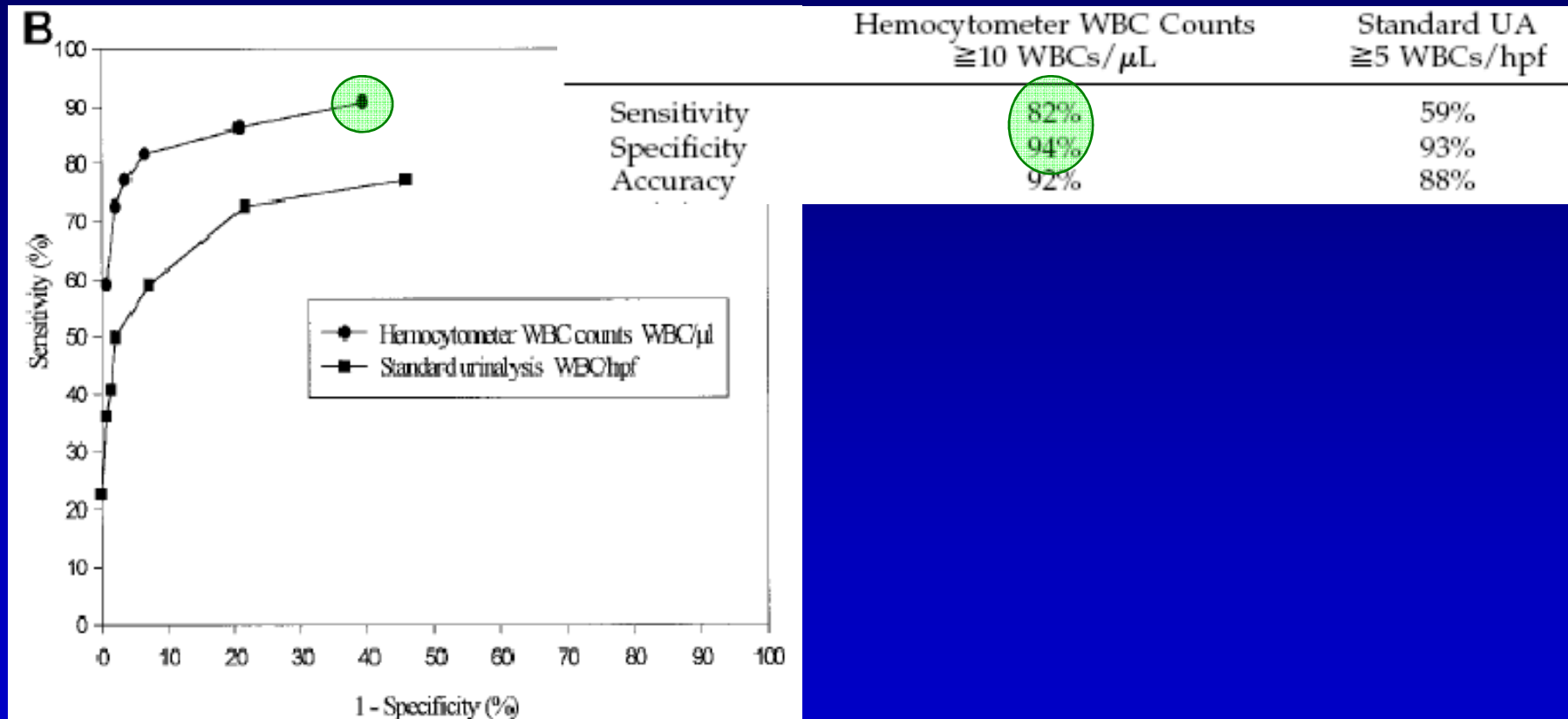
- **UROANÁLISIS MEJORADO:**
 - **PIURIA:** Presencia de 10 o más leucocitos/mm³ de orina sin centrifugar utilizando un hemocitómetro.
 - **BACTERIURIA:** 1 o más bacterias por cada 10 campos de inmersión en 2 gotas de orina sin centrifugar teñida con técnica de Gram.

Hoberman A, Wald E, et al. Enhanced urinalysis as a screening test for urinary tract infection. *Pediatrics* 1993; 91:1196.

Hoberman A, Wald E, et al. Is urine culture necessary to rule out urinary tract infection in children? *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15(4):304.

Uroanálisis mejorado vs. sedimento

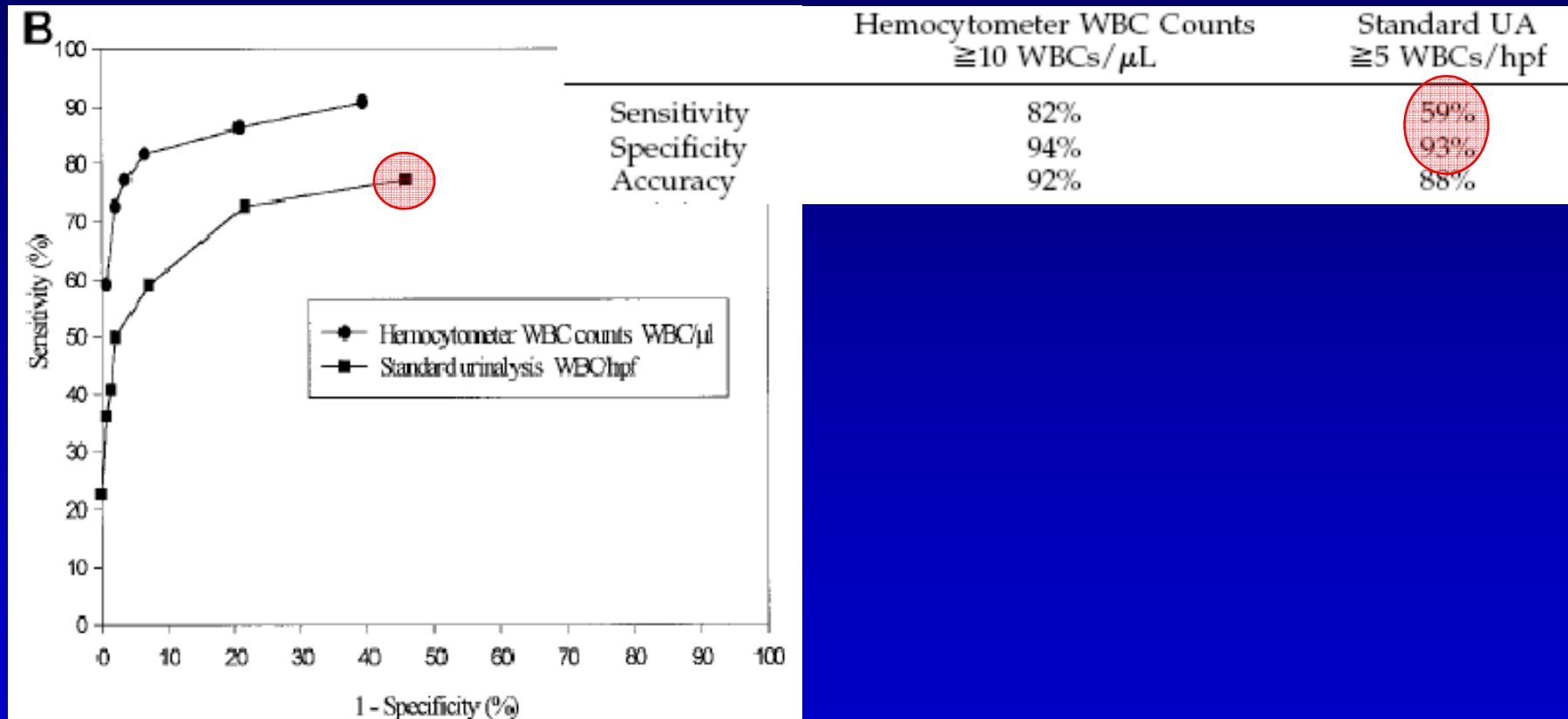
Su aplicación para identificar IU en menores de 60 días



Dar-Shong L, Shing-Huey H, et al. Urinary tract infection in febrile infants younger than eight weeks of age. *Pediatrics* 2000; 105(2).

Uroanálisis mejorado vs. sedimento

Su aplicación para identificar IU en menores de 60 días



Dar-Shong L, Shing-Huey H, et al. Urinary tract infection in febrile infants younger than eight weeks of age. Pediatrics 2000; 105(2).

¿Podemos aplicar los criterios de alto y bajo riesgo en neonatos?

	Philadelphia Criteria		
	Positive SBI	Negative SBI	Total
Screening positive	39	147	186
Screening negative	6	180	186
Total	45	327	372
Sensitivity	87%		
Specificity	55%		
Positive predictive value	21%		
Negative predictive value	97%		

Neonatos con IBG catalogados de bajo riesgo

- **Boston: 3.5% (IC95% 1.3 - 6.3%)**
- **Philadelphia: 3.2% (IC95% 1 - 5.4%)**

Infección bacteriana grave en neonatos clasificados de bajo riesgo

Estudio	Bajo riesgo	IBG	BO	BO+MNG	ITU	ATB
Chiu et al, 1994	134	8	0	1	7	No
Jaskiewicz et al, 1994	227	2	1	0	1	No
Chiu et al, 1997-98	131	2	0	1	1	No
Baker et al, 1999	109	5	2	0	2	Sí
Kadish et al, 2000	186	6	2	0	4	Sí
Marom et al, 2007	166	1	0	0	1	No
Schwartz et al, 2009	226	14	0	1	13	Sí

Análisis por semana de la prevalencia de IBG y confiabilidad del criterio de bajo riesgo

	3–7 days	8–14 days	15–21 days	22–28 days	Total	p Value for linear trend
Neonates	37	157	123	132	449	NA
SBI+ (%)	8 (21.6)	41 (26.1)	22 (17.9)	16 (12.1)	87 (19.4)	0.007
LRC+	20	64	67	75	226	NA
LRC+ & SBI+ (%)	3 (15)	4 (6.3)	2 (3.0)	5 (6.7)	14 (6.2)	
NPV of LRC+	85.0	93.8	97.0	93.3	93.8	NS
“Not ill appearing”	35	135	112	112	394	NA
“Not ill appearing” & SBI+	6	33	20	10	69	NA
NPV of “not ill appearing”	82.9	75.6	82.1	91.1	82.5	0.03

LRC, low-risk criteria; NA, not applicable; NPV, negative predictive value; NS, not significant.

Análisis por semana de la prevalencia de IBG y confiabilidad del criterio de bajo riesgo

	3–7 days	8–14 days	15–21 days	22–28 days	Total	p Value for linear trend
Neonates	37	157	123	132	449	NA
SBI+ (%)	8 (21.6)	41 (26.1)	22 (17.9)	16 (12.1)	87 (19.4)	0.007
LRC+	20	64	67	75	226	NA
LRC+ & SBI+ (%)	3 (15)	4 (6.3)	2 (3.0)	5 (6.7)	14 (6.2)	
NPV of LRC+	85.0	93.8	97.0	93.3	93.8	NS
“Not ill appearing”	35	135	112	112	394	NA
“Not ill appearing” & SBI+	6	33	20	10	69	NA
NPV of “not ill appearing”	82.9	75.6	82.1	91.1	82.5	0.03

LRC, low-risk criteria; NA, not applicable; NPV, negative predictive value; NS, not significant.

Análisis por semana de la prevalencia de IBG

Age	Serious Bacterial Infection					Total
	UTI	Bacteremia	Sepsis	Meningitis	Others	
≤7 d (25)	4 (16%)	—	—	—	—	16%
8–14 d (72)	19 (26.3%)	1 (1.4%) with associated UTI	1 (1.4%)	2 (2.7%)	—	31.9%
15–21 d (98)	26 (28%)	2 (2.1%) with associated UTI	2 (2.1%)	1 (1.1%)	—	33.3%
22–28 d (117)	25 (21.3%)	—	—	1 (0.9%)	—	22.2%
29–60 d (641)	100 (15.6%)	13 (2%) 6 with associated UTI	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	18.2%
61–90 d (627)	100 (15.9%)	7 (1.1%) 2 with associated UTI	2 (0.3%)	—	1 (0.1%)	17.5%

PEDIATRICS®

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Febrile Infants: Aligning Science, Guidelines, and Cost Reduction With Quality of Individualized Care

Robert H. Pantell

Pediatrics 2012;130:e199; originally published online June 25, 2012;

DOI: 10.1542/peds.2012-1178

Management of Infants and Young Children with Fever without Source

Guidelines for Diagnostic Testing of Infants and Children with Fever without Source (FWS)

Neonates <28 days with FWS

- Admit for IV antibiotics pending culture results
- Cefotaxime 150 mg/kg/d IV q8h and ampicillin 200 mg/kg/d IV q6h, or vancomycin 30 mg/kg/d IV q12h (if CSF gram positive cocci)

If CSF pleocytosis suggestive of viral meningoencephalitis CSF for herpes PCR;
acyclovir 60 mg/kg/d q 8h



Royal College of
Obstetricians and Gynaecologists
Bringing to life the best in women's health care

RCPCH
Royal College of
Paediatrics and Child Health
Leading the way in Children's Health

Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years

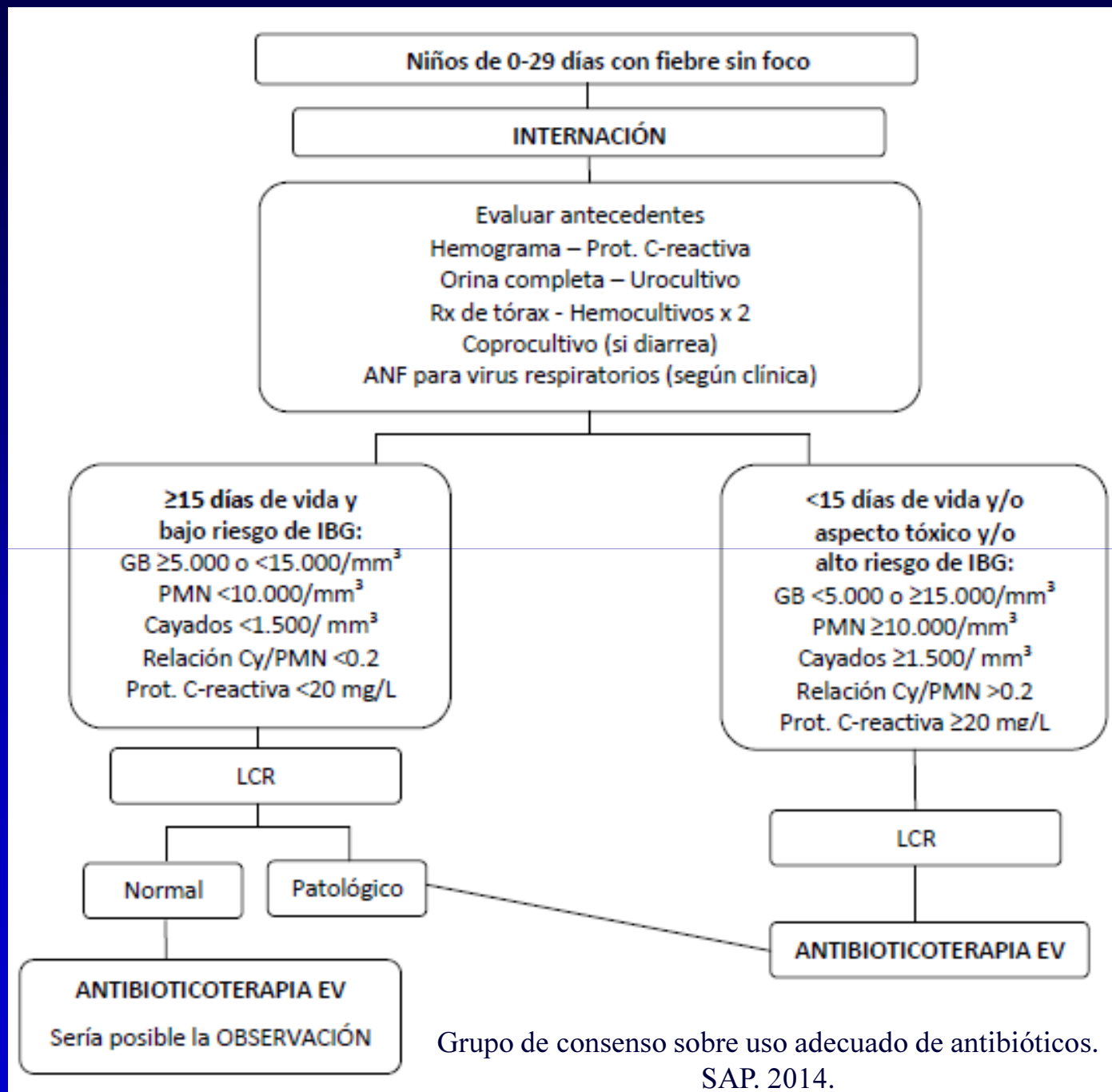
May 2013

NICE Clinical Guideline

Give parenteral antibiotics to:

- infants younger than 1 month with fever
- all infants aged 1–3 months with fever who appear unwell
- infants aged 1–3 months with WBC less than 5×10^9 /litre or greater than 15×10^9 /litre. [2007, amended 2013]

When parenteral antibiotics are indicated for infants younger than 3 months of age, a third-generation cephalosporin (for example cefotaxime or ceftriaxone) should be given plus an antibiotic active against listeria (for example, ampicillin or amoxicillin).



Zoe tuvo meningitis

Estudios al ingreso:

- *Hemograma: GB: 5000/mm³ (Ne50%/Li43%), Hb 14 gr/dl, plaquetas 493000/mm³.*
- *Proteína C reactiva: 17 mg/l*
- *Sedimento urinario: normal.*
- *LCR: 8 leucocitos/mm³. Abundantes hematíes.*

Se medicó empíricamente con ampicilina + cefotaxime.

Resultado de cultivos:

- *Hemocultivos x 2: negativos*
- *Urocultivo: negativo*
- *LCR: E. coli (sensible a ampicilina)*

GRACIAS POR SU ATENCIÓN

fmferolla@fmed.uba.ar