

Síndrome febril en niños menores de 29 días

Febrile syndrome in children younger than 29 days

Benigno M. Méndez Espinola^a, Patricio Herrera Labarca^{a,b†}

^aHospital Roberto del Río. Santiago, Chile

^bUniversidad de Chile. Santiago, Chile

Recibido: 20 de julio de 2020; Aceptado: 26 de octubre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La fiebre en menores de 29 días es un signo de alarma, que exige investigar la presencia de una infección bacteriana grave, incluso en los que aparentan buen estado general y gravedad leve. Existe consenso en estudiarlos como sepsis y hospitalizarlos.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Difunde una experiencia local y entrega bibliografía e información actualizada sobre el tema. Destaca explícitamente la importancia de la observación clínica y las eventuales causas influyentes para que el BEG y gravedad leve, no sean buenas predictoras de IBG.

Resumen

La fiebre aguda sin foco (SFASF) en menores de 29 días es preocupante por el riesgo de una infección bacteriana grave (IBG). **Objetivo:** Caracterizar las principales variables clínicas y de laboratorio de un grupo de lactantes hospitalizados con diagnóstico de SFASF. **Pacientes y Método:** Se revisaron las fichas clínicas de pacientes menores de 29 días hospitalizados por SFASF, registrándose edad, sexo, días de fiebre antes de la consulta, temperatura de ingreso, gravedad estimada al ingreso y egreso, diagnósticos de egreso, exámenes de laboratorio y tratamientos indicados. Se clasificaron los pacientes según gravedad del diagnóstico de egreso, en graves (G) y no graves (NG). Los criterios de incorporación fueron: RN de término, edad inferior a 29 días; fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ registrada en la casa o unidad de emergencia, < 4 días de evolución. **Resultados:** Ingresaron 468 niños con SFASF. La concordancia entre gravedad al ingreso y egreso fue baja ($Kappa = 0,125$; $p = 0,0007$). El 26,1% de los niños fueron G y el 73,9% NG. En el grupo G predominó la infección del tracto urinario (70,5%) y en el NG el SFASF (67,6%). Los niveles de corte para leucocitos/ mm^3 , proteína C reactiva y neutrófilos/ mm^3 mostraron valores predictivos negativos para descartar infección bacteriana grave. **Conclusiones:** La mayoría de los RN tenían gravedad leve, pero el 24% de estos tenían IBG, por lo que la hospitalización y observación clínica cercana son siempre necesarias. La PCR, recuento de leucocitos y neutrófilos no son buenos predictores de IBG. El tratamiento precoz con antibióticos a los que cumplen con los criterios de bajo riesgo es discutible.

Palabras clave:

Fiebre;
Infección Bacteriana Grave;
Recién Nacido Febril;
Síndrome Febril Agudo Sin Foco (SFASF)

Correspondencia:
Benigno M. Méndez Espinola
benignomiguel@gmail.com

Abstract

Acute fever of unknown origin (FUO) in children under 29 days is a worrying situation because of the risk of serious bacterial infection (SBI). **Objective:** to study the main clinical and laboratory characteristics of a group of hospitalized children under 29 days with diagnosis of FUO. **Patients and Method:** Retrospective study of children under 29 days hospitalized due to FUO. The clinical records of the patients were reviewed, recording age, sex, history of fever before consultation, temperature at admission, estimated severity at admission and discharge, discharge diagnoses, laboratory tests, and indicated treatments. Patients were classified according to the severity of the discharge diagnosis, as severe (S) and non-severe (NS). The inclusion criteria were term newborn, age less than 29 days, fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ registered at home or admission, and history of < 4 days. **Results:** 468 children with FUO were admitted. Concordance between severity at admission and discharge was low (Kappa = 0.125; $p = 0.0007$). 26.1% of children were S and 73.9% NS. In the S group, urinary tract infection dominated (70.5%) and in the NS, FUO (67.6%). The cut-off levels for leukocytes/ mm^3 , C-reactive protein, and neutrophils/ mm^3 showed negative predictive values to rule out severe bacterial infection. **Conclusions:** Most of the newborns presented mild severity at admission, but 24% of them had SBI, thus hospitalization and close clinical observation are always necessary. Laboratory tests, such as CRP, white blood cell and neutrophils count are not good predictors of SBI. Early treatment with antibiotics for patients who meet the low-risk criteria is debatable.

Keywords:

Fever;
Severe Bacterial Infection;
Febrile Newborn;
Acute Fever of Unknown Origin (FUO) Syndrome

Introducción

Desde centurias, la fiebre es reconocida por la población como un síntoma importante de enfermedad, contribuyendo para que los niños febriles, en especial los recién nacidos (RN) reciban precozmente atención médica en consultas externas o unidades de Emergencia pediátricas (UEP), donde la fiebre es una de las principales causas de consulta¹⁻⁴.

En estudios efectuados en el UEP del Hospital infantil Roberto del Río, el 45% de 75.000 consultas pediátricas que incluyó RN, fueron por fiebre¹. En los otros constatamos que, los menores de 29 días constituyeron el 4,7% de 1.030 niños menores de 36 meses evaluados por fiebre aguda de causa desconocida (SFASF)⁵ y el 48% de 550 menores de 3 meses hospitalizados por la misma causa⁶.

Es conocido que los de este grupo etario son inmunológicamente inmaduros y más susceptibles a sufrir infecciones por microorganismos adquiridos durante el parto o posterior a este, en la maternidad o la comunidad.^{4,6-9} Además, como con frecuencia son oligosintomáticos, en el examen físico pueden mostrar escasas pistas evidentes, si es que hay, de la enfermedad subyacente. No extraña entonces que, en casos de infección, la fiebre pueda ser el único signo inicial, dificultando la identificación precoz de una infección bacteriana grave (IBG) y su diferenciación de las no graves^{3-4,10-12}.

Aunque la literatura destaca que, la mayoría de los RN con SFASF y buen estado general (BEG) tienen infecciones leves y autolimitadas^{3-4,7-11}, por el difundido concepto de que en ellos la semiología tiene escasa sensibilidad y especificidad^{2,8-12}, el BEG o la presencia de una infección viral evidente¹³⁻¹⁵ no son suficientes

para descartar una IBG como meningitis bacteriana (MBA), Infección urinaria (ITU), Neumonía (N), sepsis (S) gastroenteritis aguda (GA), bacteriemia oculta (BO) u osteoartritis aguda (OA), que tienen prevalencia del 5% al 28%^{12,16-24}. Estos antecedentes, justifican conductas médicas muy activas como, exámenes de laboratorio, hospitalización e inicio empírico y precoz de tratamiento con antibióticos, suponiendo que, en caso contrario las consecuencias para el niño pueden ser graves.

En las últimas décadas del siglo XX, se han publicado guías o protocolos fundados en antecedentes epidemiológicos, clínicos y de laboratorio, destinados a identificar pacientes con bajo riesgo de IBG⁹, que luego de ser probados en menores de 29 días, han generado incertidumbres sobre su utilidad. Algunos los consideran poco confiables y no los recomiendan²⁵⁻³⁰, a diferencia de otros³⁰⁻³⁷ que, los utilizan como un apoyo para decidir no tratar con antibióticos a los que tienen BEG y cumplen con los criterios de bajo riesgo.

Aún en el presente, la mayoría respeta el consenso de estudiar a los RN febriles según el protocolo de sepsis que, incluye hospitalización y tratamiento con antibióticos hasta tener el informe de los cultivos^{9,22}. Sobre el tratamiento precoz con antibióticos no existe unanimidad, para algunos, los que tienen BEG y cumplen los criterios de bajo riesgo no requieren de antibióticos, les bastaría un riguroso control de la evolución clínica y de los cultivos, hospitalizados³⁰⁻³⁷ o excepcionalmente en el hogar, si los padres lo solicitan^{33,35} y se declaran capacitados para asumir esa responsabilidad, a condición de mantener contacto telefónico con el tratante y de regresar al hospital para control médico en las si-

guientes 24 h o antes, en caso de cultivos (+) o agravamiento clínico.

Este trabajo tiene como objetivo estudiar las características clínicas y de laboratorio de niños menores de 29 días, internados con el diagnóstico de SFASF en un Servicio de Pediatría.

Pacientes y Método

Con fines primariamente descriptivos, en forma arbitraria se eligió una cohorte de niños menores de 29 días internados sucesivamente con el diagnóstico de "SFASF" (CIE 10 R50.9), en el periodo comprendido entre el 1/01/2007 y el 31/12/2015, en el Servicio de Pediatría del Hospital clínico Roberto del Río, Santiago de Chile.

La identificación de los pacientes se realizó a partir del informe diario de hospitalizaciones en pediatría y los criterios de incorporación fueron: RN de término, edad inferior a 29 días; fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ registrada en la casa o UEP, de < 4 días de evolución. Se excluyeron: pacientes con compromiso del estado general, enfermedades crónicas, hospitalizaciones y/o tratamientos recientes (< 7 días) con antibióticos.

El diseño fue retrospectivo, sin hipótesis previa, con el fin de explorar esta población en búsqueda de eventuales asociaciones. Se aplicó una dicotomización arbitraria de los niños basada en su gravedad de acuerdo con el diagnóstico al egreso y según este diagnóstico, para el análisis los separamos en "graves" (grupo G) y "no graves" (grupo NG). Como en un estudio anterior,⁶ los pacientes considerados graves (G), fueron los que egresaron con diagnósticos de: Meningitis bacteriana aguda (MBA); Neumonía (N); Bacteriemia oculta (BO), Pielonefritis aguda (ITU), Osteoartritis (OA), Gastroenteritis aguda bacteriana (GA) y Sepsis (S); entre los no graves (NG) se incluyó al resto.

Se revisaron las fichas clínicas de los pacientes, registrándose la edad, sexo, días de fiebre antes de la consulta, temperatura de ingreso a la UEP, gravedad estimada al ingreso y egreso, diagnósticos de egreso, exámenes de laboratorio, tratamientos indicados y días de hospitalización.

Aceptamos como "gravedad al ingreso", a la estimada y registrada en el UEP y en la historia clínica de ingreso al hospital. Al egreso y para todos los efectos de comparación, asignamos al grupo "G" las estimaciones "gravedad moderada a grave" y "Leve o sin gravedad" al grupo "NG".

Definimos punción lumbar (PL) traumática (PLT), a aquella en que se contabilizaron 400 o más eritrocitos por mm^3 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y PL frustra (PLF) cuando no se extrajo LCR. Planteamos "SFASF", cuando la anamnesis y el examen físico no permiten identificar la causa de la fiebre. Al igual

que en la mayoría de los estudios, consideramos fiebre, cuando la temperatura rectal (Gold estándar) o axilar son $\geq 38^{\circ}\text{C}$.^{9,23} Para el diagnóstico de infección urinaria, se exigió un recuento de ≥ 10.000 unidades formadoras de colonias por mm^3 , en orina obtenida con sonda vesical. Consideramos piuria cuando en la orina se encontraron ≥ 10 leucocitos, con alto poder. Pleocitosis cuando en el LCR se identificaron ≥ 25 leucocitos. IBG cuando se aisló un microorganismo patógeno en la sangre, orina, LCR, líquido articular, deposiciones o hueso.

Métodos estadísticos

La descripción se hizo utilizando medias y proporciones como estadísticas descriptivas, con sus correspondientes medidas de dispersión, error estándar e intervalos de confianza del 95% (ES y CI 95%). Para estudiar la posible asociación resultante de la comparación de grupos ya dicotomizados inicialmente y luego, controlando los resultados por variables con sentido clínico, se usó la razón de riesgos (OR) como medida de asociación, con su respectivo IC 95%. Para analizar el efecto de confundentes en los resultados del estudio, se usó el análisis estratificado de Mantel-Haenszel. Para las pruebas de significación estadística, se usó la de U-Mann Whitney para comparar las medianas de las variables continuas y Chi cuadrado para proporciones. Para el análisis de significación de posibles confundentes se usó la prueba de Chi cuadrado Mantel-Haenszel. Para estudiar la concordancia entre la asignación de "gravedad" al ingreso y la resultante del diagnóstico de egreso, se usaron la estadística Kappa, utilizando el porcentaje de concordancia observada, su corrección determinada por la concordancia esperada por azar y cálculo del error estándar para el examen de la hipótesis nula $\text{kappa} = 0$. Para variables categóricas la prueba exacta de Fisher. El nivel de significación estadística se estableció arbitrariamente en $p < 0,05$. El estudio del comportamiento de los exámenes de laboratorio se hizo construyendo curvas ROC, luego de usar los puntos de corte propuestos localmente.

Este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética e investigación del Servicio de salud Metropolitano Norte.

Resultados

Al estudio ingresaron 468 recién nacidos de término, 122 (26,1%) se incorporaron al grupo "G" y 346 (73,9%) al "NG". El 86 % de los "G" y el 86,5% de los "NG" nacieron por vía vaginal ($p > 0,05$), todos sin patologías perinatal. Síntomas como irritabilidad, inapetencia y decaimiento, estuvieron presentes en el 51% de los pacientes, sin diferencias significativas entre los

grupos. A todos se les estudió con Hemograma, Hemocultivo, Orina completa y Urocultivo con muestras obtenidas con sonda vesical. Con menos frecuencia, radiografía de tórax (Rx.t) al 90%, Proteína C reactiva (PCR) al 87,2%, PL al 70,1%, Inmufluorescencia viral indirecta (IFI) al 80%, y Coprocultivo + Rota-test al 12%. En el sector de observación (SO) de la UEP permanecieron en promedio 5 h, antes de ingresar a una cuna del servicio de pediatría.

La frecuencia de administración temprana de antibióticos, fue significativamente mayor en casos de: PL traumáticas o frustras (OR:1,6, IC95%:1-2,5; $p < 0,03$) y cuando en sangre tenían PCR ≥ 80 mg/L (OR:8,8, IC95%:1,2-66; $p < 0,03$); Recuento de Leucocitos $\geq a 20.000/mm^3$ (OR = 10,8, IC95%:1,5-80; $p < 0,02$) o Neutrófilos totales $\geq a 9500/mm^3$ (OR:4,8, IC95%: 1,9-12, $p < 0,001$).

En la tabla 1, al comparar las variables generales de los grupos "G" y "NG", observamos que los G tenían mayor edad ($p < 0,05$) y que el riesgo de gravedad fue mayor en: 2,7 veces para el sexo masculino; 80% cuando la temperatura de ingreso fue $\geq a 38,5^\circ C$; 90%

cuando le fiebre se inició ≥ 24 h antes a la consulta; 2,7 veces cuando al ingresar fueron clasificados con gravedad moderada a grave; 5 veces cuando continuaron febriles después de las primeras 24 horas del ingreso al hospital y 27 veces en los hospitalizados por 4 o más días. El 62,7% de los NG estuvieron hospitalizados por 48 a 72 h y el 37,3% por 4 días.

En la tabla 2, para los efectos de comparación, gravedad moderada a grave es G y gravedad leve es NG. Del total de 468 pacientes, al ingreso, 422 (90,2%) fueron categorizados como NG y 46 (9,8%) como G. Al egreso, 346 (73,9%) fueron categorizados como NG y 122 (26,1%) como G. Al considerar la categorización de gravedad al egreso como el "Gold estándar", observamos que, la Sensibilidad = 17,2 (IC95%: 10,9-25,1); la Especificidad = 92,78 (IC95%: 89,5-95,3); el Valor predictivo (+) = 45,65 (IC95%: 32,8-59,1) y el Valor predictivo (-) = 76,07 (IC95%: 74,4-77,6). Con la prueba exacta de Fisher constatamos que la distribución de los pacientes según gravedad, entre el ingreso y egreso, mostraron diferencias significativas ($p = 0,002$) y con el coeficiente Kappa, la concordancia entre la

Tabla 1. Características generales de 468 niños menores de 29 días, hospitalizados por "Síndrome febril agudo sin foco"

Variables	Grupo G n = 122	grupo NG n = 346	OR (IC 95%)
Edad en días			
Media (d.e.)	16,7 (6,7)	14,2 (7,6)	$p = 0,001$
Sexo			
Hombres	93 (76,2%)	189 (54,6%)	OR: 2,7 (1,7 - 4,3)
Mujeres	29 (23,8%)	157 (45,4%)	$P < 0,0001$
T° al Ingreso			
$\geq 38,5$	59 (48,4%)	117 (33,8%)	1,8 (1,2 - 2,8)
$< 38,5$	63 (51,6%)	229 (66,2%)	$p = 0,005$
Horas de fiebre al consultar			
≥ 24	63 (51,6%)	123 (35,5%)	OR: 1,9 (1,3 - 2,9)
< 24	59 (48,4%)	223 (64,5%)	$p: 0,002$
Gravedad al ingreso			
Moderada a grave	21 (17,2%)	25 (7,2%)	OR: 2,7 (1,4 - 5)
Leve	101 (82,8%)	321 (92,8%)	$p < 0,002$
Días de fiebre hospitalizado			
> 1	42 (34,4%)	33 (9,5%)	OR: 5,0 (3 - 8,4)
≤ 1	80 (65,6%)	313 (90,5%)	$p < 0,0001$
Días hospitalizados			
≥ 4	115 (94,3%)	129 (37,3%)	OR: 27,6 (12,5 - 61,1)
< 4	7 (5,7%)	217 (62,7%)	$p < 0,0001$

IC95%: intervalo de confianza 95%. OR: *Odds ratio*. G = gravedad moderada a severa; NG = gravedad leve.

Tabla 2. Distribución según categoría de gravedad al ingreso-egreso, de 468 niños menores de 29 días internados por "Síndrome febril agudo sin foco"

Ingreso	N°	%	Egreso	N°	%
NG	422	90,17	NG	321	76,07
			G	101	23,93
G	46	9,83	NG	25	54,35
			G	21	45,65

G = gravedad moderada a severa; NG = gravedad leve.

Tabla 3. Diagnósticos de egreso de 468 niños menores de 29 días, hospitalizados por "Síndrome febril agudo sin foco"

Diagnósticos de egreso	Total		"Grupo G"		Grupo NG	
	N°	%	N°	%	N°	%
síndrome Febril Agudo	234	50	0	0	234	67,6
Infección Urinaria	86	18,4	86	70,5	0	0
Rinofaringitis aguda	52	11,1	0	0	52	15
Neumonía	17	3,6	6	4,9	11	3,2
fiebre de sed	15	3,2	0	0	15	4,3
Exantema viral	18	3,8	0	0	18	5,2
Meningitis Viral	10	2,1	0	0	10	2,9
Sepsis	9	1,9	9	7,4	0	0
Meningitis Bacteriana	8	1,7	8	6,6	0	0
Bacteriemia oculta	5	1,1	5	4,1	0	0
osteoartritis	4	0,9	4	3,3	0	0
Gastroenteritis aguda	4	0,9	1	0,8	3	0,9
Influenza A	2	0,4	0	0	2	0,6
ITU + meningitis bacteriana	2	0,4	2	1,6	0	0
Encefalitis herpética	1	0,2	1	0,8	0	0
onfalitis	1	0,2	0	0	1	0,3
Total	468	100	122	100	346	100

G = gravedad moderada a severa; NG = gravedad leve. ITU: infección tracto urinario.

categorización de gravedad al ingreso y al egreso fue leve (Kappa = 0,125, IC95%: 0,036-0,0214, p = 0,0007, Z = 3,19).

En la tabla 3 se describen los diagnósticos de egreso. En el total de pacientes destacan el SFASF (50%), ITU (18,4%), IRA alta (11,1%), sepsis (1,9%), MBA (1,7%), MBA+ ITU (0,4%) y BO (1,1%). En el grupo G, predomina la ITU (70,5%), el 14,8% de estas fueron bacteriémicas, Sepsis 7,4%, 2 niños (1,6%) tuvieron simultáneamente ITU + MBA. En NG el 67,6% egreso como SFASF. Con el objetivo de comparar la frecuencia de diagnósticos de egreso según edad, dividimos a los niños en 2 grupos, los con \leq de 15 días y los $>$ de 15. Con la prueba exacta de Fisher, comparamos la distribución de esos diagnósticos y observamos que, en el grupo G, la prevalencia de los diagnósticos de egreso no mostraron diferencias significativas (p = 0,92), pero fueron significativas en el NG (p < 0,001).

La tabla 4 muestra los valores de corte para PCR (mg/L), leucocitos y neutrófilos por mm³, utilizados para calcular los índices fijos y variables, tomando como positivos a los pacientes con diagnóstico de egreso G. Observamos que, con la prevalencia de "IBG" (0,26 o 26%), sólo la especificidad y el VP (-), parecen "de alguna utilidad" para descartar IBG. Las curvas ROC construidas con el recuento de leucocitos, neutrófilos y PCR, no mostraron un punto de corte que determine índices fijos de utilidad clínica.

La tabla 5 muestra el resultado de los hemocultivos efectuados a los 468 pacientes. En el grupo G, 27/122 (22,1%) fueron positivos y 12/346 (3,5%) en el NG. En este grupo: los 11 *Staphylococcus coagulase* negativo y un *Streptococcus viridans*, fueron interpretados como contaminantes. En el grupo G: destacamos que el 14,8% de las ITU cursaron con bacteriemia. Se estudió con Inmufluorescencia viral indirecta al 91% de los G y al 97% de los NG, resultandos positivos el 9% y el 3%, respectivamente. En dos pacientes se identificó Meningococo B, uno (sepsis) falleció en las primeras 12 h de iniciada la fiebre.

Tabla 4. Utilidad de leucocitos, neutrófilos totales y PCR para reconocer IBG en 468 niños menores de 29 días, hospitalizados por «síndrome febril agudo sin foco»

Examen	Sensibilidad	Especificidad	VP(+)	VP (-)	Prevalencia
Leucocitos \geq 20.000	0,16	0,98	0,71	0,77	0,26
IC95%	(10,3 - 24,2)	(95,5 - 99)	(53 - 84,7)	(75,4 - 78,2)	(22,2 - 30,3)
Neutrófilos \geq 9.500	0,28	0,92	0,56	0,78	0,26
IC95%	(20,1 - 36,7)	(88,9 - 95)	(44,3 - 66,6)	(76,4 - 80,3)	(22,2 - 30,3)
PCR \geq 80	0,18	0,98	0,78	0,74	0,29
IC95%	(11,5 - 26,1)	(95,3 - 99,2)	(59,2 - 89,4)	(71,9 - 75,3)	(25,4 - 34,7)

IBG= Infección bacteriana grave; VP = valor predictivo; IC 95% = intervalo de confianza del 95%; PCR = proteína C reactiva.

Tabla 5. Microorganismos aislados en hemocultivos de 27 niños menores de 29 días hospitalizados por "síndrome febril agudo sin foco», pertenecientes al grupo G y según diagnósticos de egreso

Patógenos	ITU	Sepsis	Meningitis	Bacteriemia	Neumonía	Osteoartritis	Total
<i>Escherichia coli</i>	13			1			14
<i>Staphylococcus aureus</i>						4	4
<i>Streptococcus agalactia</i>		2	1	1	1		5
<i>Enterococcus faecalis</i>				1			1
<i>Pasteurella multocida</i>			1				1
<i>Neisseria meningitidis</i> B		1	1				2
Total	13	3	3	3	1	4	27

ITU: infección del tracto urinario. G= gravedad moderada a severa.

Discusión

Existen evidencias que, apoyan la recomendación de estudiar según el protocolo de Sepsis a todos los niños febriles menores de 29 días, porque a esta edad, la fiebre debe interpretarse como un signo que, "alerta" sobre el riesgo de IBG, incluso cuando impresionan con BEG y gravedad leve^{2,4,6-7,10,24,26-27}.

De acuerdo con lo anterior y con fines diagnóstico, nuestros pacientes, inicialmente ingresaron y permanecieron durante algunas horas en el sector de observación (SO) de la UEP, con los principales objetivos de, controlar cuidadosa y cercanamente la evolución clínica, obtener muestras para los exámenes de laboratorio y administrar oportunamente la primera dosis de antibióticos a los de mayor gravedad o con sospecha de IBG por exámenes de laboratorio alterados³⁸⁻⁴⁵, y más ocasionalmente, por tratarse de un RN febril.

Aunque está muy difundido que los RN son poco sintomáticos, en este estudio retrospectivo no pudimos precisar esa característica, pero síntomas inespecíficos como inapetencia, irritabilidad o decaimiento, fueron referidos en el 51% de los pacientes, sin diferencias significativas entre los G y NG. Investigamos la utilidad de la fiebre y de la catalogación de gravedad al ingreso, como predictoras de IBG y constatamos que, la probabilidad de este tipo de infección fue mayor, cuando la fiebre se había iniciado ≥ 24 h antes de consultar (OR: 1,9) y su cuantía fue $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ (OR: 1,8). En relación a la gravedad al ingreso, al compararla con la gravedad real según el diagnóstico de egreso (Gold estándar) observamos una asociación significativa entre ambas gravedades, indicando que, los porcentajes de pacientes NG y G al egreso son significativamente diferentes entre pacientes clasificados como G y NG al ingreso, de los clasificados NG al ingreso, el 76% egreso como NG y de los clasificados G al ingreso, el

54% egreso como NG. La baja concordancia entre estas clasificaciones de gravedad afectó principalmente a los graves, ya que el 24% de estos, al ingreso fueron categorizados como NG. Los índices fijos también evidenciaron que, la clasificación de gravedad al ingreso no es buena predictora de infecciones graves, pero sí para predecir las leves. Surge entonces la pregunta ¿porque los clínicos no se "creen" la catalogación de no gravedad al ingreso? la respuesta se puede inferir de lo observado en este y en otros estudios publicados previamente^{2-3,6,9,10,21,24}, los que coinciden en señalar que, el BEG y la gravedad leve al momento de la consulta, no permiten descartar IBG en los menores de 29 días. Entre las causas que explican lo anterior, citaremos la limitada capacidad de los RN para reaccionar con signos y síntomas específicos; la falta de interacción social que, por inmadurez general y neurológica del neonato, dificultan la aplicación de los criterios de gravedad utilizados en niño mayores; la corta evolución de la enfermedad al momento de la consulta, de nuestros pacientes, el 61 % consultó en las primeras 24 h de fiebre y de estos, el 80% en las primeras 12 h y muy importante, la experiencia del examinador que actúa en el "triage", respecto a las características generales y comportamiento normal de los neonatos.

Los estudios de laboratorio, al igual que lo descrito en la literatura³⁸⁻⁴³, revelaron que, el número de leucocitos por mm^3 , neutrófilos totales por mm^3 y PCR mg/L, con nuestros niveles de corte, tuvieron baja sensibilidad para detectar IBG, aunque por su mejor especificidad y VP (-) -con la prevalencia encontrada de IBG-las hacen menos probables. En este trabajo observamos que, a los niños con recuento de leucocitos $\geq 20.000 \times \text{mm}^3$, neutrófilos $\geq 9.500 \times \text{mm}^3$ o PCR ≥ 80 mg/L, se les trató precozmente con antibióticos, conducta que nos parece correcta, porque en estas circunstancias, la probabilidad de IBG es significativamente mayor. Algunos autores describieron

que, el rendimiento de esos exámenes como predictores de IBG, es significativamente mejor, cuando se realizan después de las primeras 12 h de fiebre, por lo que recomiendan repetirlos pasado ese tiempo, a los que no están recibiendo antibióticos⁴¹. Los citoquímicos de orina y LCR son necesarios y sus resultados se obtienen con rapidez, a diferencia de los cultivos que son más demorosos⁴⁴. No utilizamos procalcitonina, pero sobre su utilidad, existen informes en la literatura⁴⁵.

Durante la hospitalización al 50% de los pacientes se les identificó la causa de la fiebre y egresaron con diagnósticos específicos, el resto como SFASF, no obstante que, por su buena evolución clínica, impresionaron tener infecciones leves, probablemente causadas por virus no identificados, como también ocurrió en los casos de Meningitis viral y Encefalitis herpética, motivo por el que se incorporaron al grupo NG que, al igual que en experiencias previas^{3,6,8}, incluyó a la mayoría -73,9%- de los niños estudiados. Esperamos que, con las nuevas técnicas para la identificación rápida de mayor variedad de virus y bacterias⁴⁶, una cantidad importante de estos pacientes se puedan controlar en forma ambulatoria, como ocurre con relativa frecuencia en la medicina privada. Esto, evitaría los riesgos y costos de la hospitalización y de los innecesarios tratamientos con antibióticos⁶, administrados al 63% de los niños del grupo NG, que al igual que el 37% de los no tratados, evolucionaron satisfactoriamente. Es oportuno recordar que, si a las 48 h de hospitalizados, los pacientes conservan el BEG y los cultivos siguen (-), se les debe suspender los antibióticos e indicar el alta, con controles en la consulta externa.

La prevalencia de IBG fue del 26,1%, semejante a lo descrito en la literatura^{9,11}, pero tal vez sean menos, porque incluimos algunos niños con sospecha no confirmada de IBG (cultivos negativos). A semejanza de un estudio previo⁶, encontramos alta frecuencia de ITU (72%), de estos, el 14,8% cursó con bacteriemia y 2 con MBA. Esto último, ya descrito previamente por otros¹⁷⁻¹⁹, justifica el estudio del LCR a todos los RN febriles, incluso cuando existen fundadas sospechas de ITU. La sepsis, bacteriemia oculta y MBA tuvieron baja frecuencia. Estos pacientes del grupo G, tuvieron hospitalización más prolongada, principalmente por el tratamiento antibiótico parenteral, pero evolucionaron bien y sin complicaciones IH. Al comparar la distribución por diagnósticos de egreso en niños \leq de 15 días de vida y $>$ de 15^{7,27}, observamos que, en el grupo G, la frecuencia de sepsis fue mayor en los \leq de 15 días y la neumonía en $>$ de 15, pero las diferencias no fueron significativas, en el grupo NG si encontramos diferencias significativas.

Como estudio retrospectivo tuvimos limitaciones, en especial en la descripción de signos clínicos, sin em-

bargo, nos permitió conocer aspectos interesantes, que pueden ser aportes para futuras investigaciones prospectivas.

En conclusión, constatamos que los RN con SFASF son poco sintomáticos y que la mayoría sufre infecciones leves, sin embargo, deben ser hospitalizados, estudiados con el protocolo de sepsis y según muchos, tratados con antibióticos. Si los NG, a las 48 h de hospitalizados conservan el BEG y sus cultivos continúan (-), se les debe suspender los antibióticos e indicar el alta del hospital, con control ambulatorio. La ITU es la IBG más frecuente, puede acompañarse de Bacteriemia y también de MBA.¹⁷⁻¹⁸ La gravedad leve y el BEG al ingreso, al igual que la PCR, Leucocitos y Neutrófilos por mm^3 en sangre, fueron poco predictores de IBG. Apoyamos la estrategia de observar cuidadosamente a los que cumplen criterios de bajo riesgo, reservando los antibióticos para los que presentan deterioro clínico o positividad de los cultivos^{33,36}. Aunque la frecuencia de MBA es baja, es importante el estudio del LCR y mejorar la técnica de PL, para así disminuir la alta frecuencia -39,6%- de PL traumáticas o frustras.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Agradecimientos

Con admiración y gratitud, un recuerdo póstumo al coautor de este trabajo, Profesor Dr. Patricio Herrera Labarca (QEPD). A la Sra. Andrea Canales Cifuentes, Bioestadística, Universidad de Chile y clínica Santa María, por su valiosa ayuda.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Méndez Espinola B, Herrera P, Guerra H, Dattas JP, Muñoz B, Velasco J. Estructura de la consulta pediátrica en el Servicio de Urgencia. Hospital Infantil Roberto del Río. Rev. Chil. Pediatr 2005; 76(3):259-65.
2. Goldman R, MD, MHRM, FRGPC; Scolnik D, MD; Chauvin-Kimoff, MD, et al. Practice variations in the Treatment of Febrile Infants Among Pediatric Emergency Physicians. Pediatrics 2009; 124(2):439-45.
3. Jain S, MD, MPH; Cheng J, MD; Alpern E, MD, MSCE; et al. Management of Febrile NEONATES in US Pediatric Emergency Departments. Pediatr.2014;133:187-95.
4. Eric Bruno, MD; David Pillus, MD; David Cheng, MD; Gary Vilke, MD; Nicholas Pokrajac, MD. During the Emergency Department Evaluation of a Well-Appearing Neonate With Fever, Should Empiric Aciclovir Be Initiated? The Journal of Emergency Medicine 2018;54(2):261-5.
5. Méndez-Espinola M, Duffau G, Herrera O, Velasco J, Muñoz B. Síndrome febril Agudo sin causa aparente, en niños menores de 36 meses. Utilidad del recuento de leucocitos para la orientación etiológica en el servicio de Urgencia. Rev. Chil Pediatr 2007;78(6):623-84.
6. Méndez Espinola B; Herrera Labarca P. lactantes menores de 3 meses hospitalizados por síndrome febril. Rev. Chil. Pediatr 2015;76(3):259-65.
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;31:455-8.
8. Bonadío W. Incidence of serious infections in afebrile neonates with a history of fever. Pediatr Infect Dis J 1987; 6(10):911-3.
9. Hernández D. Fever in Infants < 3 Months old: ¿What is the Current Standard? Pediatr Emerg Med Report 2011;16(1):1-15.
10. Bonadío W, MB. The history and physical assessments of the febrile infant. Pediatr Clin North Am. 1998;45(1):65-77.
11. Smitherman H, Macias C. Evaluation and management of fever in the neonates and young infant younger than three months of age. www.uptodate 2014.
12. Weber M, Carlin J, Gatchalian S, et al. Predictors of neonatal sepsis en developing countries. Pediatr Infect Dis 2003;22: 711-16.
13. Bonadío W, Huang F, Nateson S, et al. Meta-analysis to Determine Risk for Serious Bacterial Infection in Febrile Outpatient Neonates With RSV Infection. Pediatr Emerg care 2016;32(5): 286-9.
14. Byington Carrie, Enriquez F, Hoff C, et al. Serious-Bacterial Infection in Febrile Infants 1-90 Days Old With and Without Viral Infections. Pediatrics, 2004; 113:1662-6.
15. Oray-Schrom P, Phoenix C, Martin D, Amoateng-Adjepong Y. Sepsis Workup in Febrile Infants 0-90 Days of Age With Respiratory Syncytial Virus Infection Pediatr Emerg care 2003;19(5):314-9.
16. Edward M, Backer C. Bacterial meningitis in the neonate Clinical features and diagnosis. www.uptodate 2015.
17. Wallace S, Brown D, Cruz A. Prevalence of Concomitant Acute Bacterial Meningitis in Neonates with Febrile Urinary Tract Infection: A Retrospective Cross-Sectional Study. J Pediatr 2017;184:199-203.
18. O'Donovan D. Urinary tract infections in neonates. www.uptodate 2015.
19. Bonadío W, Maida G. Urinary Tract Infection in Outpatient Febrile Infants younger than 30 Days of Age: A 10-year Evaluation. Pediatr Infect Dis J 2014;33:342-4.
20. Speer M. Neonatal pneumoniae. www.uptodate 20.
21. Edward M. Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. www.uptodate15.
22. Backer D, Avner J. Management of fever in young infants. Evidence versus common Practice. Pediatrics 2016;138(6): e 201620.
23. Greenhow T, Hung Y, Herz A. Changing Epidemiology of Bacteremia in Infants Aged 1 Week to 3 Months. Pediatrics 2012;129:e590-6.
24. Bonsu B, Harper M. Identifying Febrile Young s with Bacteriemia: ¿Is the Peripheral White Blood Cell Count an Accurate Screen? Ann Emerg. Med. 2003; 42:216-225.
25. Schwartz S, Raveh D, Toker O, Segal G, Godovitch N, Schlesinger Y. A Weeks-by- Weeks análisis of the low-risk criteria for serious bacterial Infection in febrile neonates. Arch. Dis. Child 2009;94(4): 287.
26. Bilavsky E, Ashkenazi-Hoffnung L, Yarden-Bilavsky H, Amir J, Livni G. A search for the "Holy grail" in the evaluation of febrile neonates aged 28 days or less: a prospective study. Scand J Infect Dis.2011;43(4):264.
27. Esposito S, Rinaldi VE, Argentiero A, et al. Approach to Neonates and Young Infants With fever Without a Source. Who Are at Risk for Severe Bacterial Infection. Mediators Inflamm 2018, V2018, ID 4869329, pages 1-11.
28. Baker D, Bell L. Unpredictability of Serious Bacterial Illness in Febrile Infants from Birth to 1 months of Age. Arch. Pediatr Adolesc. Med. 1999; 153: 508-11.
29. Kadish H, Loveridge B, Tobey J, Bolte R, Cornell H. Applying Outpatient Pediatric Protocols in febrile Infants 1-28 days of Age: ¿can the Threshold Be Lowered? Clin. Pediatr. 2000;39:81-8.
30. Bhattacharjee I. Reliability of low risk criteria for serious bacterial infection in febrile neonates. An analysis. Pediatr Infect Dis 2012;4:156-9.
31. Chiu CH, Lin T Y. Aplicación de los criterios de Rochester en neonatos febriles. Pediatr Infect Dis J 1998;17:267-9.
32. Chiu CH, Lin TY, Bullard MJ. Identificación de febrile neonates unlikely to have bacterial infection. Pediatr Infect Dis J 1997;16(1):59-63.
33. Baraff L. Management of febrile neonates: ¿What to do with low risk infants? Pediatr. Infect Dis 1994;13:943-5.
34. Chiu CH, Lin TY, Bullard MJ. Application of criteria identifying febrile outpatient neonates at low risk for bacterial infection. Pediatr Infect Dis J. 1994;13(11):946-9.
35. Ferrera P, Bartfield J, Snyder H. Neonatal Fever: Utility of the Rochester Criteria in Determining Low Risk for serious Bacterial Infections. Am J Emerg med 1997;15:299-302.
36. 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 Infant. Pediatrics 2016; 138(2):1-10.
37. Marom R, Sakran W, Antonelli J, et al. Quick identification of febrile neonates With low risk for serious bacterial Infection: an observational study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007;92(1): F15-8.
38. Kupperman N, Walton E. Inmature Neutrophils in the Blood Smears of Young febrile Children. Arch Pediatr Adolesc Med 1999;153:261-6.
39. Brown L, Shaw T,Wittlake W. ¿Does leucocytosis identify bacterial infections in febrile neonates presenting to the emergency department? Emerg med J 2005;22:256-9.
40. Cuello García C, Tamez Gómez I, Valdez Ceballos J. Leucocitos en sangre, eritrosedimentación y proteína C reactiva en pacientes de 0 a 90 días de edad con fiebre sin focalización. An Pediatr (Barc) 2008;68(2):103-9.
41. Bressan S, Andreola B, Cattelan F, Zangardi T, Perilongo G, Da Dalt L. Predicting Severe Bacterial Infection in Well-Appearing Febrile Neonates: Laboratory Markers Accuracy and Duration of Fever. Pediatr Infect Dis.J 2010;29: 227-32.
42. Bonsu B, Harper M. Utility of the Peripheral blood white blood cell count for identifying sick young infants who need lumbar puncture. Ann Emerg Med.

- 2003;41(2):206-14.
43. Cruz AT, Mahajan P, Bonsu BK, et al. Accuracy of Complete Blood Cell Counts to Identify febrile Infants 60 Days or Younger With Invasive Bacterial Infections. *Jama Pediatr.* 2017; 171 (11): 1-8
44. García-Prats, Cooper T, Schneider V, Stager Ch, Hansen T. Rapid Detection of Microorganisms in Blood Cultures of newborn Infants Utilizing an Automated Blood Culture System. *Pediatr.* 2000; 105 (3):523-7.
45. Jacquot A, Labaune JM, Baum TP, Putet G, Picaud JC. Rapid quantitative procalcitonin measurement to diagnose nosocomial infections in newborn infants. *Arch.Dis Child Fetal neonatal.* 2009;94:F345-8.
46. Mahajan P, Kupperman N, Mejias A, et al. Association of RNA Biosignature With Bacterial Infections in Febrile Infants Aged 60 Days or Younger. *JAMA* 2016;316: 846-57.