FIEBRE SIN FOCO

Autores: Isabel Durán Hidalgo¹, Silvia Oliva Rodríguez-Pastor¹, Alicia Calvo Cillán¹, Begoña Carazo Gallego²

¹ UGC de Urgencias y Cuidados Críticos. ² Infectología Pediátrica. UGC de Pediatría

Fecha actualización: octubre 2024

A. INTRODUCCIÓN

La fiebre sin foco (FSF) es una consulta frecuente en el servicio de urgencias pediátricas. En la mayoría de las ocasiones la causa es una infección viral que no requiere ningún tratamiento específico, pero otras veces, la fiebre puede ser el único signo de una infección bacteriana potencialmente grave, por lo que es imprescindible descartar estos casos.

DEFINICIONES/CONCEPTOS BÁSICOS

- **FIEBRE:** temperatura rectal $\geq 38^{\circ}\text{C}$.
- **FIEBRE SIN FOCO EVIDENTE (FSF):** proceso agudo en el que la etiología de la fiebre no se identifica después de una historia y examen físico detallado. Generalmente se utiliza este término en cuadros de < 72 horas de evolución.
- **INFECCIÓN BACTERIANA GRAVE (IBG):** infección bacteriana en la que se incluyen meningitis, sepsis, bacteriemia, infección osteoarticular, celulitis, infección urinaria, neumonía y gastroenteritis bacteriana, generalmente en > 90 días.
- **INFECCIÓN BACTERIANA INVASIVA (IBI):** aislamiento bacteriano en un líquido estéril en un paciente con FSF.
- **LACTANTE CON ASPECTO TÓXICO:** cuadro clínico compatible con proceso séptico (alteración del nivel de conciencia, petequias, mala perfusión, trastornos del ritmo respiratorio o cianosis).
- **BACTERIEMIA OCULTA (BO):** aislamiento en el hemocultivo de una bacteria en un paciente sin evidencia clínica de sepsis y sin apariencia de gravedad, que no tiene enfermedad crónica subyacente ni foco claro en la exploración (con la excepción de otitis media).

○ YALE OBSERVATION SCALE

ITEM OBSERVACIÓN	1 (NORMAL)	3 (AFECTACIÓN MODERADA)	5 (AFECTACIÓN SEVERA)
Calidad del llanto	Fuerte. Con tono normal o contento sin llorar	Lloriqueando, sollozando	Débil o con quejido o tono alto
Reacción al estímulo paterno	Llora brevemente y se calma, está contento y no llora	Llanto intermitente	Llanto continuo o responde poco
Nivel de conciencia	Si está despierto permanece despierto; si duerme se despierta al estimularlo	Cierra los ojos brevemente cuando está despierto, o despierta tras estimulación prolongada	Tendencia al sueño o no despierta
Coloración	Rosada	Palidez de extremidades o acrocianosis	Palidez o cianosis o moteada o ceniza
Hidratación	Piel y ojos normales y mucosas húmedas	Piel y ojos normales y boca discretamente seca	Piel pastosa o con pliegue y mucosas secas y/u ojos hundidos
Respuesta social	Sonríe o alerta	Sonríe brevemente o alerta brevemente	No sonríe o facies ansiosa, inexpresiva o no alerta

McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, et al. Observation scales to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics* 1982; 70: 802- 809. La puntuación se obtiene por la suma de los ítems individuales. < 10: bajo riesgo de IBG. 10-16: riesgo incrementado de IBG ≥16 alto riesgo de IBG.

○ VARIABLES DE OBSERVACIÓN PARA LACTANTES PEQUEÑOS (YIOS)

ITEM	1	3	5
Estado/esfuerzo	No afectación, vigoroso	Compromiso leve moderado, retracciones o quejoso	Distrés respiratorio/esfuerzo inadecuado (apnea, fallo respiratorio)
Perfusión	Rosado, extremidades calientes	Moteado, extremidades Frías	Pálido, shock
Afectividad	Activo vigoroso	Actividad disminuida	No actividad o activo solo a estímulos

Bonadio WA, Hennes H, Smith D, et al. *PediatrInfectDis J* 1993; 12:112-114. Puntuación mínima 3, máxima 15. YIOS < 7: bajo riesgo de IBG. YIOS ≥ 7: alto riesgo de IBG

Tabla 1. Escalas de valoración del paciente YALE y YIOS.

B. ETIOLOGÍA

B.1 INFECCIONES VIRALES

Son la causa más frecuente de FSF en todos los grupos de edad. Entre las infecciones virales que se pueden presentar como FSF en esta edad destacan el exantema súbito (herpes virus 6 y 7) y las infecciones por enterovirus. La gran mayoría de infecciones por enterovirus producen únicamente fiebre sin otro síntoma acompañante, aunque en ocasiones provoca síndromes clínicos específicos como meningitis aséptica, herpangina, síndrome boca-mano-pie y otros. Otras causas de infección viral son los parechovirus (especialmente en menores de 2 meses), adenovirus, influenza, parainfluenza, SARS CoV-2 virus de Epstein-Barr, etc. En menores de un mes se debe tener en consideración la infección por el virus herpes simple, especialmente si hay alteraciones en el líquido cefalorraquídeo.

B.2 BACTERIEMIA OCULTA (BO)

En lactantes menores de 90 días las bacterias habituales del periodo neonatal (*Streptococcus grupo B*, *Listeria*, Gram negativos) continúan teniendo importancia como agentes etiológicos de BO. En edades posteriores los microorganismos más frecuentemente identificados han sido el *S. pneumoniae*, *H. influenzae tipo b* y *N. meningitidis (C, B, A, W, Y)*. Tras la introducción de las vacunas frente a *H. influenzae tipo b*, *Meningococo* y *Neumococo*, prácticamente se han erradicado en la infancia las infecciones por *H. influenzae* y *Meningococo C*. Actualmente la etiología más frecuente de FSF es:

- ***Streptococcus pneumoniae***: representante clásico de la BO aunque actualmente la tasa ha descendido notablemente hasta 0.5-1% gracias a la vacunación sistemática. Habitualmente la bacteriemia neumocócica tiende a resolverse espontáneamente y solo se complica en una minoría de pacientes. Entre los factores de riesgo que se asocian con una mayor prevalencia de bacteriemia neumocócica están la temperatura elevada, leucocitosis, neutrofilia, edad < 2 años y menos de 2 dosis de vacuna.
- La BO por ***Neisseria meningitidis B, A, W, Y*** son actualmente poco frecuentes, pero se asocia a elevadas tasas de morbimortalidad. Las pruebas de laboratorio en estos pacientes son poco útiles.
- **Otras bacterias aisladas**, aunque con una menor incidencia son *Salmonella*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, etc.

B.3 INFECCIÓN TRACTO URINARIO (ITU)

La causa más frecuente de IBG en niños < 3 años con FSF es la ITU, que se presenta en esta edad con una sintomatología relativamente inespecífica. El diagnóstico y tratamiento precoz son fundamentales para descartar la posibilidad de malformaciones nefro-urológicas asociadas y disminuir los riesgos de cicatrización renal. Por estos motivos se recomienda el despistaje activo de estas infecciones en los subgrupos de niños con mayor prevalencia de ITU (ver capítulo de infección del tracto urinario).

C. DIAGNÓSTICO/CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

C.1 PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La decisión de realizar pruebas complementarias y de ingreso depende del estado general y de la edad del paciente.

SANGRE	HEMOGRAMA	<ul style="list-style-type: none"> ● Leucocitos > 15000/mm³ tienen mayor riesgo IBG ● En las BO neumocócicas se propone como punto de corte una cifra de neutrófilos absoluta de 10000/mm³ ● En menores de 3 meses la neutrofilia mayor o igual a 10000/mm³ incrementa el riesgo de IBI
	BIOQUÍMICA	<ul style="list-style-type: none"> ● Glucosa, urea, creatinina, iones ● Proteína C reactiva: la mayoría de las infecciones virales suelen tener elevaciones modestas de la PCR < 20-40 mg/l
		<ul style="list-style-type: none"> ● Procalcitonina: los valores de referencia publicados < 0.5 ng/ml son generalmente asociados a infección vírica
	HEMOCULTIVO	<p>Debe extraerse en todos los lactantes < 90 días con T^ª rectal ≥ 38°C y en los lactantes > 90 días con T^ª ≥ 39°C a los que se decida extraer analítica.</p> <p>Es necesario siempre que se instaure un tratamiento antibiótico empírico</p>
ORINA	SISTEMÁTICO UROCULTIVO	Al margen de los niños con síntomas de gravedad, antecedentes de ITU o uropatía, sintomatología urinaria o necesidad de antibioterapia empírica, se recomienda el despistaje de ITU en grupos de riesgo: las niñas con FSF ≥ 39°C < 2 años, los varones < 12 meses, y si la FSF persiste más de 2 días
LCR	CITOQUÍMICA CULTIVO PCR MÚLTIPLE	El examen del LCR será necesario en los lactantes de cualquier edad con aspecto séptico, alteración del nivel de consciencia, rigidez de nuca, signos meníngeos o exantema purpúrico previo inicio de antibioterapia empírica hospitalaria La punción lumbar se realizará de forma sistemática en ≤ 21 días con FSF y en niños entre 22-28 días se valorarán tras el resultado de los RFA y el del análisis de orina
SECRECIÓN NASAL	Virus respiratorio sincitial Virus influenza SARS-CoV-2	En época epidémica se recomienda la realización de antígenos virales ó técnicas moleculares (PCR)

Tabla 2. Pruebas complementarias de la FSF

C.2 PRUEBAS DE IMAGEN

La radiografía de tórax no es útil en las primeras horas de un cuadro febril. En mayores de 3 meses solo se recomienda en presencia de síntomas respiratorios y en casos seleccionados en ausencia de éstos.

D. TRATAMIENTO

D.1. TRATAMIENTO EMPÍRICO

D.1.1 ACTITUD EN PACIENTES ≤ 28 DÍAS

- En los pacientes **menores de 21 días** se debe cursar **ingreso hospitalario e instaurar tratamiento antibiótico empírico** tras estudio ampliado (analítica y cultivos de sangre, orina y LCR).
- Los **mayores de 21 días** con FSF, **se debe descartar primero ITU** (ver capítulo ITU) y en caso negativo, siempre que tengan exploración y pruebas complementarias normales (YIOS < 7) tienen menor riesgo de IBG y se puede considerar la opción de ingreso sin antibióticos ni punción lumbar, hasta la llegada de cultivos, realizándose controles clínicos-analíticos posteriores (12-24 horas del

inicio de la fiebre).

- Considerar añadir aciclovir IV en los RN cuya madre tenga infección por herpes genital, o presenten vesículas en la piel o mucosas (incluido solo en el cuero cabelludo), convulsiones, pleocitosis en LCR junto con tinción de Gram donde no se aislen gérmenes, trombopenia o aumento de transaminasas.

D.1.2 ACTITUD EN PACIENTES 29-90 DÍAS

Los pacientes de 29 a 90 días con apariencia normal (YIOS < 7) la valoración clínica no es suficiente y se deben tomar decisiones en función de las analíticas de sangre y orina. Una vez obtenidos resultados normales en sangre y orina y extraídos los cultivos:

- Si el paciente es de **bajo riesgo (leucocitos < 15000/mm³ y/o neutrófilos < 10000/mm³, PCR < 20 mg/l y PCT < 0,5 ng/ml)** y han transcurrido más de 12 horas de fiebre se puede enviar a domicilio si los padres son considerados aptos para su observación, con la indicación de control por su pediatra hasta que lleguen resultados de cultivos.
- En caso de alteración de alguno de los parámetros analíticos anteriormente mencionados o la duración de la fiebre sea inferior a 12 horas se podrá valorar el ingreso en observación para repetir control analítico a las 12 horas del inicio de la fiebre.

D.1.1 ACTITUD EN > 90 DÍAS

Las decisiones se fundamentan en la afectación del estado general utilizando escalas de valoración objetivas, como la escala de Yale.

- Si hay signos o síntomas de proceso grave (Escala Yale $\geq$ 16) se realizará despistaje de sepsis mediante analítica sanguínea, análisis de orina +/- punción lumbar y se ingresará para tratamiento IV empírico.
- Si la afectación del estado general es moderada (Escala Yale 11-16) se realiza un despistaje de sepsis y se debe valorar el ingreso en observación en función de la duración de la fiebre, mejoría clínica con antitérmicos durante el período de espera y resultados normales de los exámenes complementarios.
- En casos de buen estado general (Escala Yale < 10) se debe valorar el grado de elevación de la T^a.
 - o Si T^a < 39°C, el paciente se remite a domicilio con tratamiento antitérmico y no se realizan exámenes complementarios.
 - o Si la T^a $\geq$ 39°C, la recomendación de la mayoría de protocolos diferencia entre pacientes correctamente inmunizados (al menos 2 dosis de PVC13, Hib, MeningoB y una dosis MeningoC) y pacientes no inmunizados o incompletamente inmunizados.
 - Los pacientes correctamente inmunizados tienen un riesgo muy bajo de bacteriemia oculta, por lo que la actitud sería menos intervencionista.
 - En el resto de pacientes, una opción es la realización de un hemograma, PCR, PCT, hemocultivo, orina y urocultivo, aunque se puede valorar la observación domiciliaria sin analítica, siempre que los padres sean competentes para la observación de signos de riesgo, realizando despistaje de ITU en grupos de riesgo referidos en la tabla 2.
 - o En aquellos pacientes en los que se haya realizado analítica sanguínea, si en el hemograma aparecen más de 20000 leucocitos/mm³ o más de 10000 neutrófilos/mm³, se debe realizar una radiografía de tórax incluso en ausencia de síntomas respiratorios y puede considerarse, si tiene más de 12 horas de fiebre, la posibilidad de remitir a domicilio con dosis única de ceftriaxona IM o amoxicilina oral pendiente de cultivos, sobre todo si el paciente no tiene > 2 dosis de vacuna antineumocócica. El paciente debe ser reevaluado a las 24-48 horas.

≤ 28 días	Ampicilina + Gentamicina ± <u>aciclovir</u> ¹ Ampicilina + Cefotaxima si aspecto séptico y/o punción lumbar patológica o traumática.
29-90 días	Ampicilina + Gentamicina Ampicilina + Cefotaxima si aspecto séptico y/o punción patológica o traumática
3-36 meses	Cefotaxima o ceftriaxona iv Amoxicilina oral ²

Tabla 3. Tratamiento antimicrobiano empírico.

¹ Se añadirá aciclovir si el paciente presenta alguna de las siguientes características: madre con infección activa por virus herpes, presencia de vesículas en la piel o mucosas, convulsiones, trombopenia e hipertransaminasemia.

² Podemos considerar el alta a domicilio con amoxicilina oral en aquellos pacientes con bacteriemia oculta y buen estado general una vez descartados otros focos si tiene más de 12 horas de fiebre.

E. DOSIS DE ANTIMICROBIANOS EN FSF

Antibiótico	Posología	Dosis máxima
Amoxicilina	80-90 mg/kg/día c/8h VO	3 g/día
Ampicilina ¹	150-300 mg/kg/día c/6-8 h IV	12 g/día
Gentamicina	4-5 mg/kg/día c/24h IV	240 mg/d
Cefotaxima (3^aG) ²	150-300 mg/kg/día c/8h IV	12 g/día
Ceftriaxona (3^aG)	50 mg/kg/día c/12-24h IV/IM	4 g/día

* VO: vía oral. IV: vía intravenosa. IM: vía intramuscular.

¹ Dosis de 150 mg/kg/día en pacientes sin pleocitosis y 300 mg/kg/d en caso de sospecha de meningitis.

² Dosis de 300 mg/kg/día en pacientes con sospecha de meningitis.

F. BIBLIOGRAFÍA

- Mintegui S, Gómez B, Velasco R. Lactante febril. En: Protocolos Diagnósticos y terapéuticos en urgencias de pediatría. Sociedad española de Pediatría (SEUP), 4 Ed, 2024
- Allen C, Neuman M, Gary R, Fleisher G. Fever without a source in children 3 to 36 months of age: Evaluation and management. Literature review current through: Jul 2024. This topic last updated: May 02, 2024.
- Krysten North, Sitarah Mathias, Naomi Schmeck. Efficacy of Antibiotic Regimens for Sepsis or Possible Serious Bacterial Infection in Young Infants Aged 0 to 59 Days: A Systematic Review and Meta-analysis. PEDIATRICS Volume 154, number S1, August 2024:e2024066588F
- Roberto Velasco, Ainara Lejarzegi, Borja Gómez, Mercedes de la Torre, Isabel Durán, Amaia Cámara et al. dentro de la (RISeuP- SPERG). "Febrile Young Infants With Abnormal Urine Dipstick At Low Risk For Invasive Bacterial Infection" Arch Dis Child 2020; 0:1-6. doi: 10.1136/archdischild-2020-320468.
- Pantell R H, Roberts K B, Adams W G, et al. Evaluation and Management of Well-Appearing Febrile Infants 8 to 60 Days Old . Pediatrics. 2021;148(2):e2021052228
- Roberto Velasco, Borja Gómez, Mercedes de la Torre, Javier Benito, Santiago Mintegui, on behalf the Group of Study of Febrile Infant of the Spanish Paediatric Emergency Research. "A positive nitrite test was an independent risk factor for invasive bacterial infections in infant under 90 days of age with fever without source". Acta Paediatrica 2020; 00:1-8.
- Greenhow TL, Hung YY, Herz A. Bacteremia in Children 3 to 36 Months Old After Introduction of Conjugated Pneumococcal Vaccines. Pediatrics 2017; 139.
- Arora R, Mahajan P. Evaluation of child with fever without source. PediatrClin N Am, 2013; 60: 1049-1062.

9. Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC, Katheen WC, Fisher DJ, Dagan R y cols. Lactantes con fiebre expuestos a un bajo riesgo de infección bacteriana grave. Valoración de los criterios de Rochester e implicaciones para el tratamiento. *Pediatrics* (ed. esp.) 1994; 38:169-176.
10. 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? *Europ J Emerg Med* 2010, 17: 167-169.
11. Proceso asistencial integrado. Fiebre en la infancia. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. 2009.
12. Simon AE, Lukacs SL; Mendola P. National Trends in Emergency Department use of urinalysis, completed blood count, and blood count for fever without a source among children aged 2 to 24 months in the Pneumococcal conjugate vaccine 7 era. *Pediatr Emerg Care*; 2013 29(5) :560-566.
13. Pantell R H, Roberts K B, Adams W G, et al. Evaluation and Management of Well-Appearing Febrile Infants 8 to 60 Days Old . *Pediatrics*. 2021;148(2):e2021052228
14. Gómez B, Mintegi S, Bressan S, et al.; European group for validation of the "Step -by-Step" Approach. Validation of the "Step by Step" approach in the Management of young febrile infants. *Pediatrics*: 2016;138(2):1-10.