

Fiebre sin foco

C. Rodrigo Gonzalo de Liria, M. Méndez Hernández

Unidad de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Clínica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario “Germans Trias i Pujol”. Universidad Autónoma de Barcelona

CONCEPTO

Se define como fiebre en el niño la temperatura rectal superior a 38° C, y fiebre sin foco (FSF) cuando no se descubre el origen de la misma después de una historia y exploración física cuidadosas y el cuadro clínico tiene una evolución inferior a 72 horas⁽¹⁾.

ETIOLOGÍA

La FSF es una de las causas más comunes de consulta pediátrica, y plantea un reto diagnóstico y terapéutico para el clínico por la posibilidad de una infección bacteriana grave subyacente. La inmensa mayoría de estos episodios son debidos a infecciones víricas benignas y autolimitadas que no precisan tratamiento. Los virus más frecuentes en niños pequeños son herpesvirus humano tipo 6, enterovirus y adenovirus, así como los virus respiratorios, si bien éstos suelen tener presentes manifestaciones clínicas de localización⁽²⁾.

Desde el punto de vista práctico es conveniente dividir a los niños en mayores y menores de 3 meses, puesto que la etiología, el riesgo de infección bacteriana grave y, por consiguiente, la actuación médica son diferentes.

Alrededor de un 2-3% de los lactantes menores de 3 meses con fiebre tienen una infección bacteriana⁽³⁾. No obstante, el riesgo aumenta varias veces en los lactantes menores de 4 semanas, período en el que 1 de cada 8 niños puede tener una infección bacteriana grave. Entre las bacterias más comunes a esta edad están el estreptococo del grupo B y las enterobacterias, pero no hay que olvidar la *Listeria monocytogenes*, el *Streptococcus pneumoniae*, el *Staphylococcus aureus*, ni al enterococo en infecciones urinarias. El riesgo disminuye entre 3 y 36 meses, y a partir de esta edad, se considera que el riesgo de infección bacteriana grave subyacente es mínimo y, por tanto, la actuación clínica es similar al adulto⁽³⁾. Desde la introducción de las vacunas conjugadas frente a *Haemophilus influenzae* tipo B y meningococo C y, más recientemente, frente a 7 serotipos de neumococo, se ha reducido mucho la incidencia de bacteriemia oculta, que actualmente en nuestro medio es inferior al 1% (independientemente de que el niño esté o no vacunado de neumococo debido a la gran disminución de la circulación de los serotipos vacunales, que eran los más a menudo implicados en este proceso).

EPIDEMIOLOGÍA

Los episodios agudos de fiebre suponen entre un 10 y un 20% de las visitas a una consulta de pediatría⁽⁴⁾. No hay diferencias significativas en relación al sexo o a la condición socioeconómica⁽⁵⁾. Son más frecuentes en niños entre 3 y 36 meses. En este período, la media de episodios agudos de fiebre oscila entre 4 y 6 al año. Asimismo, el número de episodios febriles es mayor en niños que asisten a guardería. Existe un aumento de la incidencia en los meses de invierno, coincidiendo con epidemias de virus respiratorios y gastrointestinales.

PATOGENIA

La fiebre es la consecuencia de una alteración de la termorregulación normal, con un desplazamiento hacia arriba del punto preestablecido de control de la temperatura en el hipotálamo⁽⁴⁾. Este punto de termostato aumenta debido a la acción de determinadas citocinas secretadas por células inmunitarias (inmunidad innata), en respuesta a una gran variedad de estímulos. Estas citocinas estimulan la síntesis de PGE₂, en el hipotálamo anterior, que es responsable directamente de la fiebre. Una vez fijado el nuevo punto termorregulador, se mantiene la temperatura corporal merced a mecanismos homeostáticos como la vasoconstricción cutánea (conservación de calor) o los escalofríos (termogénesis). La fiebre es una respuesta a un estímulo, habitualmente infeccioso, y debe distinguirse del aumento de temperatura corporal en el que no hay modificación del punto termorregulador, como ocurre por ejemplo en el sobrecalentamiento o la hipertermia. La razón por

la cual los lactantes tienen un riesgo incrementado de infección bacteriana grave estriba fundamentalmente en la inmadurez de su sistema inmunológico. En los primeros meses de edad, existe un déficit en la actividad opsonizante, en la función macrofágica y en la actividad de los neutrófilos. Además, la producción de IgG específica frente a bacterias encapsuladas está muy disminuida en los primeros 24 meses de vida^(1,4). Por otro lado, la primera exposición en los niños pequeños a determinadas bacterias predispone a un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Tal es el caso de las infecciones por *S. pneumoniae*, meningococo o *H. influenzae* tipo B, tras el primer contacto con estos patógenos, con frecuencia coincidente con la entrada en la guardería.

CLÍNICA

Por definición, la FSF no se acompaña de manifestaciones clínicas significativas de localización. La mayoría de estos niños tiene un buen estado general y una exploración clínica sin hallazgos relevantes.

Se han desarrollado diversas escalas de observación que pretenden identificar a los niños con enfermedad bacteriana subyacente. Entre las más utilizadas se incluyen la *Young Infant Observation Scale* (YIOS) y los criterios Rochester de bajo riesgo de infección bacteriana grave en menores de 3 meses, y la escala de Yale que es válida tanto para los menores de 3 meses como para los niños mayores de esta edad^(3,6). Sin embargo, los valores predictivos positivo y negativo de estas escalas para la detección de enfermedad bacteriana grave son relativamente bajos, por

lo que no permiten identificar correctamente a muchos niños pequeños con o sin infección bacteriana grave.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de un síndrome de FSF es directo, aplicando la definición antes referida. El diagnóstico de la etiología o las complicaciones derivadas de un síndrome de FSF, cuando se consigue, va a venir determinado por la clínica, o por la demostración de un microorganismo en el urocultivo, el hemocultivo, una muestra respiratoria u otra técnica microbiológica. Es conveniente identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de complicaciones bacterianas graves. En los menores de 3 meses, lo habitual es combinar una batería de datos clínicos y de laboratorio para identificar a niños de bajo riesgo. Estos criterios de bajo riesgo son la edad superior a 4 semanas, el buen estado general y la normalidad de las pruebas complementarias, combinación que muestra un valor predictivo negativo de hasta el 99%⁽³⁾. El grado de fiebre no es un criterio de riesgo a esta edad. En cambio, en el niño mayor de 3 meses, la fiebre alta sí es un factor de riesgo⁽⁴⁾. La mayoría de los estudios han analizado como punto diferencial la temperatura por encima de 39° C, apreciándose un mayor riesgo con un grado de fiebre superior a este nivel, sobre todo en niños con leucocitosis por encima de 15.000/mm³.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la etiología de FSF es amplio, si bien en la inmensa mayoría de los casos corresponde a una infección. No obstante, es nece-

sario constatar la fiebre y descartar otras causas no infecciosas de aumento de temperatura⁽⁵⁾. La fiebre tomada en casa debe aceptarse como fiebre objetivada. El aumento de temperatura puede ocurrir como consecuencia de sobrecalentamiento, lo cual es más común en los menores de 3 meses y, de manera particular, en el neonato. Cuando exista esta sospecha, se debe desnudar al niño y volver a tomar la temperatura a los 15-30 minutos⁽⁵⁾. Si el niño no presenta entonces fiebre, y no ha tomado antipiréticos, puede considerarse afebril. En la búsqueda etiológica se debe preguntar sobre el antecedente de alguna vacunación reciente, los antecedentes personales y los epidemiológicos que pueden orientar sobre el origen de la fiebre.

EXAMEN CLÍNICO

Aunque la distinción entre un proceso vírico leve y una infección bacteriana grave generalmente no es difícil, en ocasiones puede ser problemático debido a que el paciente es visitado con muy pocas horas (incluso menos de una hora) de evolución y todavía presenta un buen estado general y una exploración física normal a pesar de tener una enfermedad bacteriana subyacente. La presencia de hiperemia faríngea o timpánica aisladas, o de rino-rrea leve no excluye el criterio de FSF^(1,5). La exploración física puede hacer sospechar, la inmensa mayoría de las veces, la existencia de meningitis en los mayores de 3 meses, y por ello la punción lumbar no está indicada de entrada en este grupo de edad. No obstante, la situación es diferente en el niño menor de 3 meses, y por ello se debe realizar la punción lumbar y descartar una meningitis siempre



que se decida instaurar un tratamiento antibiótico en este grupo de edad. La actuación diagnóstica y terapéutica ante un síndrome febril agudo debe ser individualizado, y combinar la estimación de los riesgos de infección bacteriana grave, la evaluación clínica minuciosa del paciente y el control evolutivo estrecho, con aplicación e interpretación juiciosa de pruebas diagnósticas, así como la utilización adecuada de antibióticos en los casos en que estén indicados⁽¹⁾.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

El urocultivo, el hemocultivo y el cultivo del LCR son las pruebas que permiten definir una infección bacteriana concreta, en un plazo que actualmente oscila entre unas 8-12 horas (por ejemplo, rápida identificación de neumococo en hemocultivo) y un máximo que no suele superar las 48 horas. Las determinaciones de ciertos antígenos o ácidos nucleicos en muestras nasofaríngeas, orofaríngeas, fecales, de LCR u otros líquidos o secreciones corporales pueden permitir hacer el diagnóstico etiológico de diversas infecciones víricas y alguna bacteriana habitualmente de forma rápida^(1,2).

Cuando se precisa efectuar una toma de decisión a corto plazo sobre la conveniencia de tratar con antibióticos o no a un paciente con riesgo o sospecha de infección bacteriana potencialmente grave, frecuentemente se practican pruebas diagnósticas complementarias⁽⁶⁾. En menores de 3 meses, los parámetros analíticos utilizados como criterios de bajo riesgo son un recuento de leucocitos entre 5.000/mm³ y 15.000/mm³ sin desviación

a la izquierda, un análisis de orina normal (ausencia de leucocituria significativa en una tira reactiva o en el sedimento) y un LCR normal⁽¹⁾.

Se han estudiado diversos reactantes de fase aguda como predictores de infección bacteriana en niños mayores de 3 meses. Lo que queda más claro (dentro de la incertidumbre que rodea a su empleo), es que una combinación de varios parámetros alterados aumenta la probabilidad de que el niño realmente tenga una enfermedad importante⁽⁷⁾. La proteína C reactiva (PCR) es el marcador más utilizado en Europa para ayudar a sospechar o descartar una infección bacteriana en niños pequeños, pero en niños con FSF es muy poco específico pues aumenta en determinadas infecciones víricas y poco sensible en infecciones bacterianas de escasas horas de evolución que pueden tener valores bajos al inicio del cuadro⁽⁸⁾. La determinación de procalcitonina en plasma, aunque supuestamente es más específica y requiere menos tiempo de evolución del proceso para elevarse que la PCR, en la práctica adolece de parecidos problemas⁽⁹⁾, con el inconveniente añadido de la menor experiencia y que las determinaciones rápidas y menos caras dan valores semicuantitativos (< 0,5 ng/ml, entre 0,5 y 2 ng/ml, > 2 ng/ml) con límites que no siempre permiten definir bien la situación.

La radiografía de tórax en niños con FSF es habitualmente normal, salvo que exista clínica respiratoria. La probabilidad de que haya un infiltrado se estima que es de un 3%, y la mayoría de las veces corresponde a una infección vírica. Por ello, de entrada, sólo está indicada en pre-

sencia de signos o síntomas respiratorios⁽¹⁰⁾.

El urocultivo es obligado dado que la infección urinaria es la infección bacteriana que más a menudo se presenta como FSF (5-6%), tanto en niños (en ellos la máxima incidencia es por debajo de los 6 meses) como en niñas (la incidencia a partir de los 6 meses es más alta que en los varones)⁽¹¹⁾. Debido al alto riesgo de contaminación de las muestras orina recogidas por bolsa, es imprescindible obtener urocultivo mediante cateterismo vesical o punción suprapúbica cuando se vaya a instaurar un tratamiento antibiótico⁽¹¹⁾.

En época de invierno, durante la epidemia anual de gripe, la detección rápida de antígeno de virus influenza A y B en nasofaringe resulta especialmente útil para diagnosticar gripe en numerosos casos de FSF de pocas horas de evolución, sin tiempo aún para desarrollar sintomatología respiratoria, y evitar la realización de análisis de sangre y orina y, eventualmente, la antibioticoterapia.

Los enterovirus son una causa muy frecuente de fiebre en lactantes pequeños —con y sin pleocitosis en LCR— y la identificación de la etiología mediante técnica de amplificación de ácidos nucleicos en sangre o, mejor, en LCR da un notable rendimiento⁽¹²⁾.

Debido a que los niños vacunados de meningococo C pueden sufrir una infección por meningococo B, y que los vacunados de neumococo pueden padecer una infección por alguno de los ahora predominantes serotipos no incluidos en la vacuna, y que existen datos discrepantes acerca de la importancia de la reducción de la incidencia de infecciones neumocó-

cicas graves en niños vacunados entre diversos estudios realizados en España, en nuestro medio no parece prudente ni justificado actuar de manera diferente ante una FSF dependiendo del estado vacunal del niño frente a estos dos microorganismos⁽¹³⁻¹⁶⁾.

TRATAMIENTO

Los antipiréticos habitualmente empleados son paracetamol o ibuprofeno. El paracetamol carece de efecto antiinflamatorio; se absorbe muy bien, alcanzando niveles máximos al cabo de 1-2 horas de su administración, y mantiene el efecto en torno a 4-6 horas. A mayor dosis, más prolongado es el efecto antitérmico, por lo que se recomienda dar 15 mg/kg cada 4 a 6 horas, sin sobrepasar los 60 mg/kg/día. El ibuprofeno es un antitérmico antiinflamatorio con pocos efectos adversos cuando se emplea durante períodos cortos de tiempo; tiene un efecto antitérmico más prolongado, de entre 6 y 8 horas de duración. Las medidas físicas han de ser racionales: evitar sobrecalentamiento exógeno, desabrigar cuando convenga y, en determinadas ocasiones excepcionales, paños húmedos o baño templado a temperatura sólo 1 ó 2° C por debajo de la corporal en ese momento febril (y, por tanto, superior a 37° C). El enfriamiento con agua fría está formalmente contraindicado siempre que la causa de la pirexia sea la fiebre.

Respecto al tratamiento antibiótico, en general no es necesario ni conveniente⁽¹⁷⁾. La excepción es el neonato, en quien habitualmente son necesarias pruebas complementarias, incluido urocultivo, punción lumbar, ingreso y antibió-



tics parenterales⁽¹⁾. En niños entre 1 y 3 meses, la actitud debe ser individualizada. Si son unos padres fiables que volverían a revisión con rapidez, se puede optar enviar al niño al domicilio con reevaluación a las 24 horas si cumple todos los criterios de bajo riesgo. De otro modo se deben realizar uro y hemocultivo y punción lumbar, e instaurar tratamiento parenteral^(1,2).

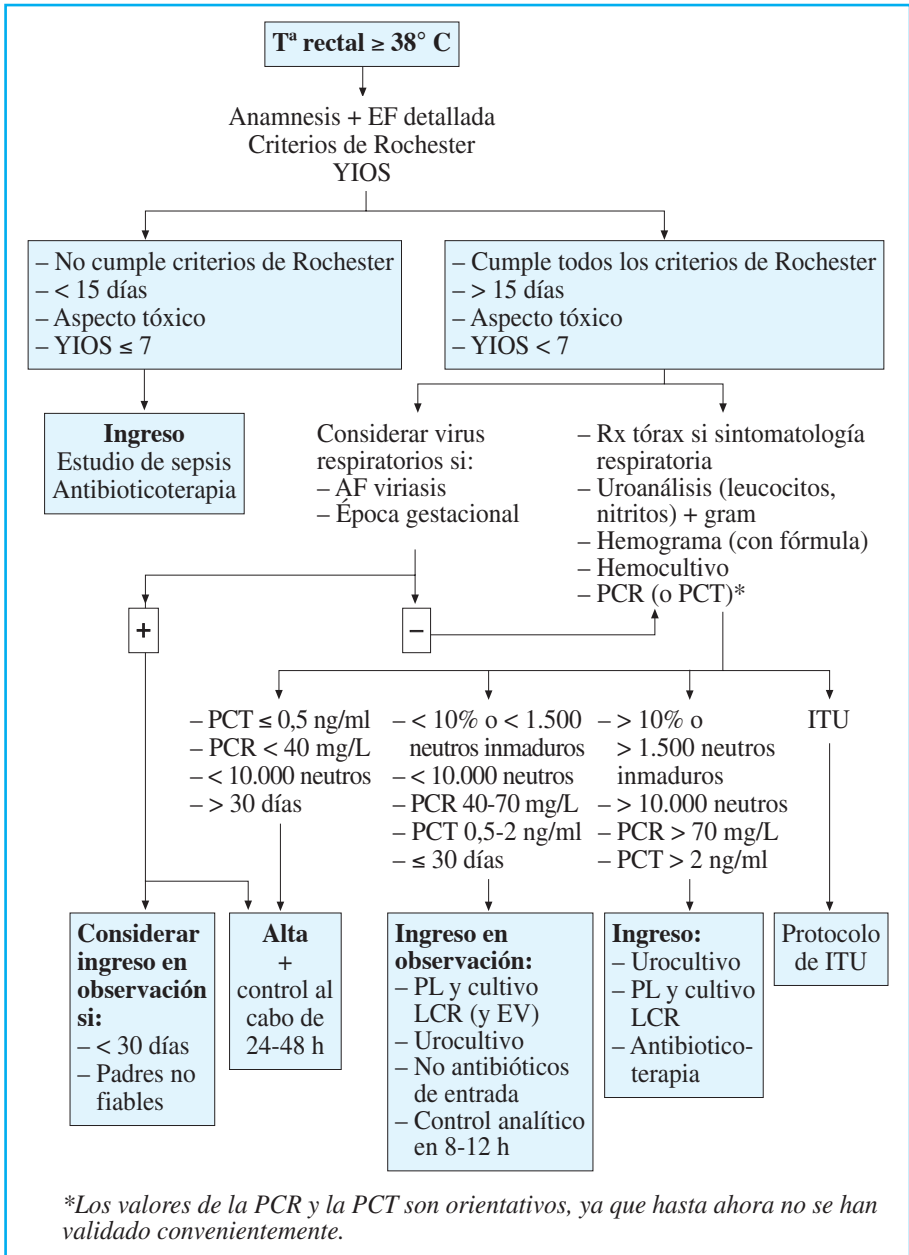
En niños entre 3 y 36 meses, la decisión de instaurar tratamiento antibiótico a menudo depende en parte de dónde se atiende al niño, ya sea en una urgencia hospitalaria o en una consulta extrahospitalaria⁽⁵⁾. En cualquier caso, sólo se debe administrar antibióticos en casos muy seleccionados, y, entonces, las bacterias a cubrir en condiciones habituales son neumococo y meningococo, siempre y cuando se haya descartado razonablemente la posibilidad de una infección urinaria. Las cifras actuales de resistencia de *S. pneumoniae* a penicilina y cefotaxima son muy bajas, por lo que la amoxicilina oral o la penicilina endovenosa son de elección si sospechamos este microorganismo, y la cefotaxima o la ceftriaxona en casos especialmente graves y cuando la etiología también pudiera ser meningocócica o por *Escherichia coli*⁽¹⁷⁾; las dosis no es imprescindible que sean tan altas como se consideraba hasta hace poco, pero dada la buena tolerancia y la mayor seguridad de eficacia en todos los casos, no hay inconveniente e incluso podría ser preferible seguir usando dosis de amoxicilina de hasta 70-80 mg/kg/día. Los niños vacunados frente a los 7 serotipos de neumococo incluidos en la actual vacuna conjugada, así

como los que han recibido la vacuna del meningococo C, tienen la misma susceptibilidad que los que no las han recibido a todos los demás serotipos de neumococo (algunos de los cuales han devenido predominantes y son responsables de infecciones graves⁽¹⁵⁾ y al meningococo B, por lo que la actuación diagnóstica y terapéutica empírica no debe diferir entre unos y otros.

INFORMACIÓN A LOS PADRES

Es importante proporcionar una información completa a los padres del significado de la fiebre (en esencia beneficiosa y sin apenas problemas en sí misma) y las medidas más apropiadas de tratamiento sintomático. Hay que informar del bajo riesgo de infección bacteriana grave en una FSF y de la escasa duración habitualmente de estos procesos, aunque una banal gripe suele durar de 5 a 10 días en los niños pequeños. Asimismo, es imperativa una instrucción detallada de posibles signos o síntomas indicativos de peligro que pueden aparecer y que se deben vigilar exhaustivamente para reevaluar al niño. En ocasiones puede ser interesante incorporar la opinión de los padres en la toma de decisiones respecto a la realización o no de pruebas complementarias para seleccionar criterios de riesgo, y de las ventajas y riesgos (para el niño y la comunidad) de instaurar un tratamiento antibiótico empírico⁽⁵⁾.

En las figuras 1 y 2 se exponen sendos ejemplos de árboles de decisión de posibles actuaciones diagnósticas y terapéuticas en lactantes menores de 3 meses y en niños de 3 meses a 3 años de edad con FSF.



**Los valores de la PCR y la PCT son orientativos, ya que hasta ahora no se han validado convenientemente.*

FIGURA 1. Ejemplo de árbol de decisiones que puede ser útil para la actuación clínica frente a un lactante de menos de 3 meses con fiebre de corta evolución.

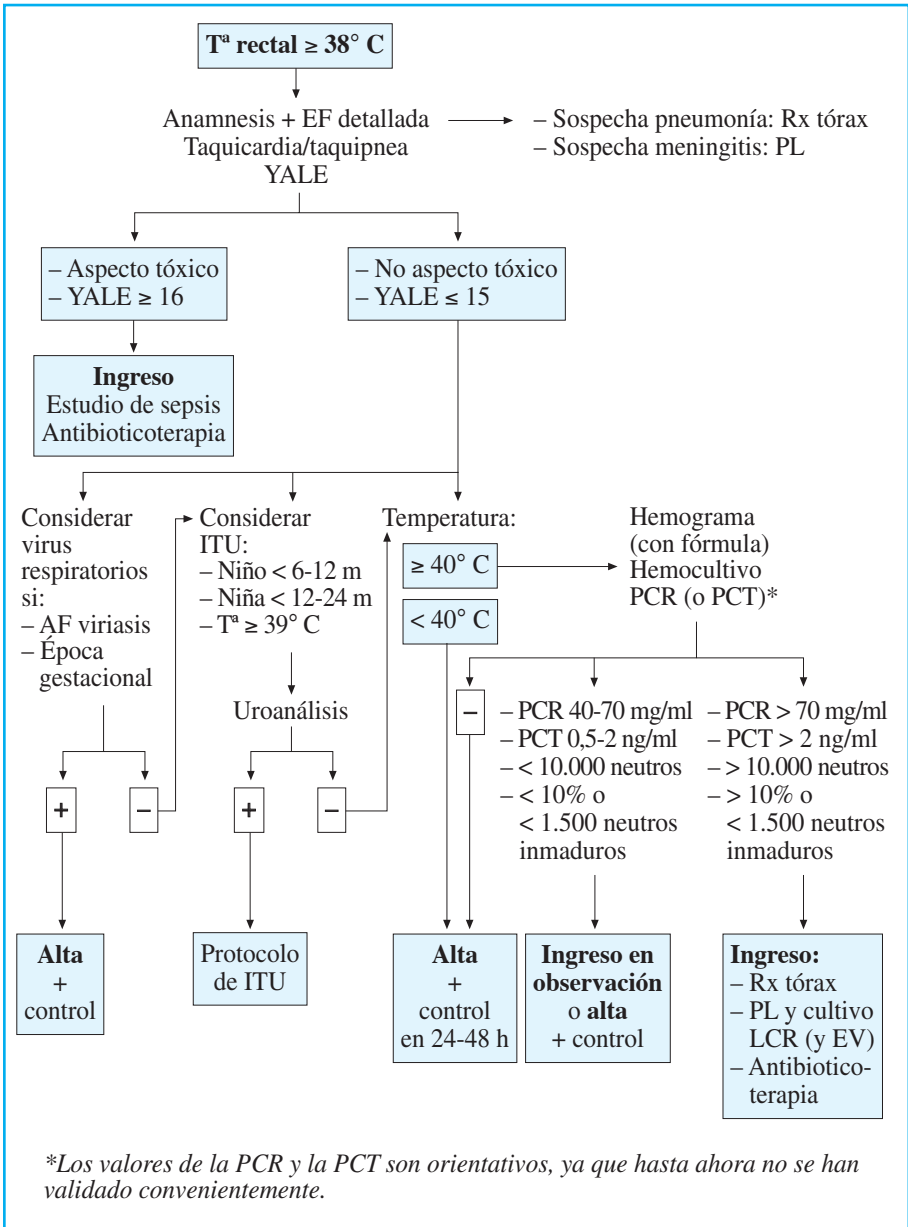


FIGURA 2. Ejemplo de árbol de decisiones que puede ser útil para la actuación clínica frente a un lactante de 3 meses a 3 años de edad con fiebre de corta evolución.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baraff LJ et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Pediatrics*. 1993; 92: 1-12.
2. Pantell RH, Newman TB, Bernzweig J, Bergman DA, Takayama JI, Segal M, et al. Management and outcomes of care of fever in early infancy. *JAMA*. 2004; 291: 1203-12.
3. American College of Emergency Physicians Clinical Policies Committee; American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee on Pediatric Fever. Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever. *Ann Emerg Med*. 2003; 42: 530-45.
4. Baker MD. Evaluation and management of infants with fever. *Pediatr Clin North Am*. 1999; 46: 1061-72.
5. Ramos JT, Ruiz Contreras J. Fiebre sin foco. Protocolos diagnósticos y terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría: *Infectología*; 2001.
6. Baraff LJ. Clinical policy for children younger than three years presenting to the Emergency Department with fever. *Ann Emerg Med*. 2003; 42: 546-9.
7. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervais A. Bedside procalcitonin and Creactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics*. 2003; 112: 1054-60.
8. Maheshwari N. How useful is Creactive protein in detecting occult bacterial infection in young children with fever without apparent focus? *Arch Dis Child*. 2006; 91: 533-5.
9. Herd D. In children under age three does procalcitonin help exclude serious bacterial infection in fever without focus? *Arch Dis Child*. 2007; 92: 362-4.
10. Sur DK, Bukont EL. Evaluating fever of unidentifiable source in young children. *American Family Physician*. 2007; 75: 1805-11.
11. American Academy of Pediatrics: Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics*. 1999; 103: 843-52.
12. Kawashima H, Kobayashi K, Aritaki K, Takami T, Ioi H, Kashiwagi Y, et al. Diagnosis and evaluation of febrile infants under 4 months of age in Japan by using RTPCR for enterovirus. *J Infect*. 2006; 53: 16-20.
13. Arístegui J, Bernaola E, Pocheville I, García C, Arranz L, Durán G, et al. Reduction in pediatric pneumococcal disease in the Basque Country and Navarre, Spain, after the introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007; 26: 303-10.
14. Barricarte A, Gil-Setas A, Torroba L, Castilla J, Petit A, Polo I, et al. Invasive pneumococcal disease in children younger than 5 years in Navarra, Spain (2000-2005). Impact of the conjugate vaccine. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129(2): 41-5.
15. Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, García-García JJ, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: 174-82.
16. Casado-Flores J, Rodrigo C, Arístegui J, Martínón JM, Fenoll A, Méndez C. Decline in pneumococcal meningitis in Spain after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27: 1020-2.
17. Antonyrajah B, Mukundan D. Fever without apparent source on clinical examination. *Curr Opin Pediatr*. 2008; 20: 96-102.