Fiebre sin foco (FSF)

José Tomás Ramos Amador y Jesús Ruiz Contreras

Concepto

Se define como fiebre en el niño la temperatura superior a 38 ºC en determinación rectal, y fiebre sin foco (FSF) cuando la duración es menor de 72 horas de evolución y no se descubre la fuente de la misma después de una historia y exploración física cuidadosas.

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 *Herpes hominis* tipo 6, *Enterovirus* y *Adenovirus*, así como los virus respiratorios, si bien éstos suelen tener presentes signos de localización.

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, el manejo clínico son diferentes. Actualmente se considera que entre un 2-3% de los lactantes menores de 3 meses con fiebre tienen una infección bacteriana. No obstante, el riesgo aumenta varias veces en los lactantes menores de 4 semanas, período en el que uno de cada 8 niños puede tener una infección bacteriana grave. Entre las bacterias más comunes a esta edad están estreptococo del grupo B, enterobacterias o *Listeria monocytogenes*. 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 el manejo clínico es similar al adulto. En pacientes entre 3 y 36 meses con temperatura rectal mayor de 39 ºC, el riesgo de bacteriemia oculta en la actualidad es inferior al 5%. En más del 80% de las bacteriemias ocultas, *S. pneumoniae* es el agente etiológico. Otros patógenos comunes son meningococo, *Salmonella spp.*, *o H. influenzae B* en ausencia de vacunación.

Epidemiología

Los episodios agudos de fiebre suponen entre un 10% y un 20% de las visitas a una consulta de pediatría. No hay diferencias significativas en relación al sexo o a la condición socioeconómica. 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 se eleva en niños que asisten a guardería. Existe un aumento en la incidencia entre los meses de invierno, coincidente con epidemias de virus respiratorios y gastrointestinales.

La evaluación de la FSF es un tema cuya aproximación diagnóstica y terapéutica está en continuo cambio, debido a las variaciones que están aconteciendo en la epidemiología

por el impacto que tiene la vacunación frente a *H. influenzae* tipo B o meningococo C en la población infantil, y que dentro de poco tendrá la vacuna conjugada frente a neumococo.

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. Este punto de termostato aumenta debido a la acción de determinadas citoquinas secretadas por los macrófagos, en respuesta a una gran variedad de estímulos. Estas citoquinas 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 cual 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. 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 signos de localización. La mayoría de estos niños tiene un excelente estado general y una exploración clínica anodina.

Se han desarrollado diversas escalas de observación que pretenden identificar a los niños con enfermedad bacteriana subyacente. Entre las más utilizadas se incluyen la de Rochester en menores de 3 meses y la de Yale que es válida también para niños mayores de esta edad. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad de estas escalas para la detección de enfermedad bacteriana grave son bajas, y no permiten identificar correctamente a una gran proporción de niños con infección bacteriana grave o bacteriemia oculta. En la bacteriemia oculta, el estado general del niño está conservado y aunque parece tratarse de una infección viral banal, se aisla un microorganismo en el hemocultivo, habitualmente una bacteria encapsulada, sin que haya signos de sepsis o de localización inicialmente, si bien en ocasiones se complica con el desarrollo de una infección bacteriana grave focal.

Diagnóstico

El diagnóstico de un síndrome de FSF es directo, aplicando la definición antes referida. El diagnóstico de las complicaciones derivadas de un síndrome de FSF va a venir determinado por la clínica, o la mayoría de las veces por demostración en el urocultivo de

una infección urinaria o en hemocultivo de la existencia de una bacteriemia oculta. Es necesario identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de complicaciones bacterianas graves o bacteriemia oculta. 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 entre 28 y 90 días, el buen estado general y la normalidad de las pruebas complementarias, combinación que muestra un valor predictivo negativo hasta del 99%. 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. La mayoría de los estudios han analizado como punto diferencial la temperatura por encima de 39 ºC, apreciándose un mayor riesgo con un grado de fiebre superior a este nivel, sobre todo en niños con leucocitosis por encima de 15.000/mm^3. En niños con estas características, la probabilidad de bacteriemia oculta aumenta por encima de 39,5 ºC, y aún más con fiebre mayor de 40 ºC.

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 necesario constatar la fiebre y descartar otras causas no infecciosas de aumento de temperatura. La fiebre tomada en casa por unos padres fiables debe considerarse como fiebre objetivada en la urgencia. 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. 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 de un cuadro clínico viral de un cuadro bacteriano grave generalmente no es difícil, en ocasiones puede ser problemático, porque habitualmente el niño con bacteriemia oculta presenta un excelente estado general y una exploración física normal. La presencia de hiperemia faríngea o rinorrea leve no excluye el criterio de FSF. 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.

El manejo clínico de un síndrome febril debe ser individualizado, y combinar la estimación de los riesgos de infección bacteriana grave, la evaluación clínica minuciosa del paciente y el seguimiento estrecho, con aplicación e interpretación juiciosa de pruebas diagnósticas, así como la utilización racional de antibióticos en casos muy seleccionados.

Exploraciones complementarias

El hemocultivo es la prueba que define una bacteriemia. Suele realizarse en niños de riesgo de bacteriemia. No obstante, habitualmente existe un retraso entre 24 y 48 horas desde

la extracción hasta la detección del crecimiento bacteriano. Puesto que habitualmente el recuento de unidades formadoras de colonias (CFU) en las bacteriemias ocultas es bajo, la sensibilidad en la detección aumenta con el volumen de sangre extraído. Debido al lógico retraso en el diagnóstico con el hemocultivo, se requieren pruebas complementarias que definan el riesgo de bacteriemia oculta, o que permitan identificar el foco de infección.

En menores de 3 meses, los parámetros analíticos utilizados en los criterios de bajo riesgo son un recuento de leucocitos menor de 15.000/mm^3, un sedimento urinario normal (menor de 10 leucocitos por campo) y un LCR normal. Algunos autores han incluido también como criterio de bajo riesgo la ausencia de desviación a la izquierda, definida como un cociente de formas inmaduras/neutrófilos totales inferior a 0,2. Aunque en los estudios realizados también se ha incluido con frecuencia la normalidad de una radiografía de tórax, esta prueba no está indicada habitualmente en ausencia de signos respiratorios en este grupo de edad.

Se han estudiado diversos reactantes de fase aguda como predictores de bacteriemia oculta en niños mayores de 3 meses. Los más extensamente evaluados son el recuento de leucocitos totales y de neutrófilos. Una cifra de leucocitos superior a 15.000/mm^3 multiplica por cinco el riesgo de bacteriemia oculta, respecto a un valor inferior, si bien la especificidad es baja, pues con frecuencia se sobrepasa este valor en infecciones víricas. La sensibilidad es alta en el caso de bacteriemias neumocócicas, pues más del 80% de éstas tienen un recuento superior a 15.000 leucocitos/mm^3. No ocurre lo mismo con las bacteriemias ocultas por *H.influenzae*, que solamente producen leucocitosis por encima de este valor en torno a un 50-60% de los casos. Menos sensible aún es este parámetro en las bacteriemias ocultas meningocócicas, que en más de la mitad de los casos no se acompañan de esta cifra de leucocitos. Otro parámetro predictivo es el recuento absoluto de neutrófilos. Una cifra mayor de 10.000/mm^3 se ha demostrado en algunos estudios que aumenta el riesgo de bacteriemia. También se ha documentado una mayor frecuencia de bacteriemia cuando la cifra de cayados supera los 500/mm^3. Asimismo, se ha analizado la asociación existente entre bacteriemia oculta y la VSG. El riesgo aumenta con una VSG superior a 30 mm Hg. La combinación de varios parámetros puede aumentar la validez de identificación de niños de riesgo. La proteína C reactiva (PCR) es, en general, un marcador de gravedad muy útil en infecciones bacterianas y de rápido descenso con la mejoría. No obstante, este parámetro ha sido poco evaluado en niños con FSF. Los pocos estudios existentes señalan que es poco específico pues puede aumentar por encima de 20 mg/l hasta en un 20% de las infecciones víricas, y que hasta un 10-15% de las bacteriemias pueden tener valores normales al inicio del cuadro. Aunque tanto la VSG como la PCR son reactantes de fase aguda con buena sensibilidad en infecciones bacterianas focales, su utilidad parece menor en bacteriemias ocultas. En los pocos estudios comparativos existentes, el recuento total de leucocitos y el de neutrófilos totales son mejores predictores del riesgo de bacteriemia. La determinación de niveles procalcitonina en plasma aún ha sido muy poco evaluada en niños con fiebre sin foco.

La radiografía de tórax en niños de esta edad con fiebre sin foco es habitualmente normal, salvo que exista clínica respiratoria. La probabilidad de que exista 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 presencia de signos o síntomas respiratorios. No obstante, en ausencia de clínica respiratoria puede estar indicada en un grupo muy seleccionado de niños en este grupo de edad, como son aquellos con FSF superior a 39 °C y una cifra de leucocitos mayor de 20.000/mm^3.

Respecto al urocultivo, la mayoría de clínicos lo solicitan sólo en casos muy seleccionados, como los niños menores de 6 meses y a las niñas menores de 2 años, con FSF. La validez diagnóstica del sedimento urinario es tanto más elevada cuanto mayor es el niño. Por ello, otros clínicos recomiendan realizar urocultivo sólo cuando el sedimento urinario sea patológico. Debido al riesgo de contaminación de orina por bolsa, es recomendable obtener urocultivo mediante sondaje vesical o punción suprapúbica cuando se vaya a instaurar un tratamiento antibiótico.

Evolución

La evolución de una bacteriemia dependerá fundamentalmente de la etiología. Las bacteriemias neumocócicas se curan espontáneamente en su mayoría. En un 10% van a desarrollar una infección bacteriana grave. Con tratamiento disminuye la proporción de ingresos hospitalarios, así como de complicaciones bacterianas graves, incluyendo celulitis, osteomielitis y neumonía. Sin tratamiento antibiótico, en el 73% de los casos persiste la fiebre a las 24 horas del inicio de la bacteriemia, mientras que solamente el 25% tienen aún fiebre con terapia apropiada. Con tratamiento oral con dosis habituales de amoxicilina, en países con baja prevalencia de resistencias, la proporción de bacteriemias que se complican con el desarrollo de meningitis desciende de un 2,7% a un 0,8%. Por tanto, aunque no se previene por completo esta complicación, su incidencia disminuye, y es posible que la gravedad de la misma también. Las bacteriemias producidas por *H. influenzae* tipo B o meningococo se acompañan habitualmente de complicaciones graves. El tratamiento antibiótico mejora la sintomatología, pero no previene por completo del desarrollo de meningitis. Hasta un 30% de las bacteriemias por *H. influenzae* se complican con una infección bacteriana grave, y entre el 6% y el 14% con meningitis. En el caso del meningococo hasta el 60% de las bacteriemias tienen complicaciones graves, y entre el 25% y el 58% se acompañan de meningitis. En las bacteriemias debidas a *Salmonella* sp. la información es más limitada, si bien es excepcional que existan complicaciones bacterianas graves en niños mayores de 3 meses, aun cuando entre el 20% y el 40% de los niños tienen bacteriemia persistente sin tratamiento. El tratamiento antibiótico apropiado reduce considerablemente la proporción de bacteriemias persistentes por este patógeno.

Tratamiento

Los antipiréticos habitualmente empleados son paracetamol, ibuprofeno o ácido acetilsalicílico. A diferencia de los otros dos, el paracetamol carece de efecto antiinflamatorio. Se absorbe muy bien, alcanzando niveles máximos entre 1 y 2 horas, manteniendo su efecto en torno a 4-6 horas. A mayor dosis, más prolongado es el efecto antitérmico. Por ello, la dosis debe ser de 15 mg/kg cada 4 a 6 horas, pudiendo administrarse incluso hasta 25 mg/kg como dosis inicial, sin sobrepasar 90 mg/kg/día. El ibuprofeno es un antitérmico seguro empleado durante períodos cortos de tiempo. Tiene un efecto antitérmico más prolongado, permaneciendo su duración entre 6 y 8 horas. La efectividad del enfriamiento externo con paños húmedos es controvertida,

si bien no parece ofrecer ventajas asociado a antitérmicos respecto al tratamiento antitérmico solo. Si se aplica enfriamiento externo, se recomienda que sea con agua a la temperatura corporal. Sólo en casos de fiebre muy elevada, que no responde al tratamiento antitérmico, puede estar indicado el enfriamiento con agua fría.

Respecto al tratamiento antibiótico, en general no es necesario. La excepción es el neonato, en quien habitualmente son necesarias pruebas complementarias, incluida punción lumbar, ingreso y antibióticos parenterales. 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 por seleccionar criterios de bajo riesgo y enviar al niño al domicilio con reevaluación a las 24 horas. De otro modo, se debe realizar punción lumbar e instaurar tratamiento parenteral. Una opción es ceftriaxona i.m. y reevaluación a las 24 horas.

En niños entre 3 y 36 meses, la indicación de instaurar tratamiento antibiótico es controvertida, dependiendo la decisión en gran parte de dónde se atiende al niño, ya sea en una urgencia hospitalaria o en una consulta extrahospitalaria. Si se opta por administrar un tratamiento antibiótico, éste debe ser sólo en casos muy seleccionados. En niños con mayor riesgo de bacteriemia (>15.000 leucocitos/mm^3) puede optarse por un tratamiento empírico oral tras la realización de hemocultivo. El aumento en la prevalencia de resistencia a *S. pneumoniae* a penicilina y cefotaxima es preocupante, si bien la respuesta al tratamiento no parece diferente en casos de bacteriemia causadas por cepas con sensibilidad disminuida a penicilina. En ausencia de epidemia y con una amplia cobertura vacunal, el objetivo del tratamiento empírico es cubrir fundamentalmente la etiología neumocócica, y la amoxicilina oral es un tratamiento apropiado y con mejor perfil de actividad que el resto de los antibióticos orales disponibles. Con amoxicilina se reduce la duración de los síntomas y se disminuye el número de complicaciones graves. En países con alta prevalencia de neumococo con sensibilidad disminuida a penicilina, como el nuestro, parece apropiado utilizar empíricamente dosis altas de amoxicilina (80-100 mg/kg/día) en el niño con riesgo de bacteriemia oculta. No obstante, dada la excelente evolución de la mayoría de las bacteriemias ocultas por neumococo, se estima que habría que tratar empíricamente, con amoxicilina oral a unos 650 niños con fiebre superior a 39 ºC sin foco, para prevenir complicaciones graves, y a unos 2.190 niños para prevenir un caso de meningitis. Esta disminución marginal de la incidencia de complicaciones debe ponerse en la balanza respecto a los efectos adversos del tratamiento, coste y al posible efecto en la selección de cepas con sensibilidad disminuida a betalactámicos en los portadores faríngeos de neumococo, y por consiguiente en la comunidad. Globalmente en el conjunto de bacteriemias, la ceftriaxona es más eficaz que la amoxicilina en la prevención de complicaciones graves, si bien las diferencias son mínimas cuando se analizan exclusivamente las bacteriemias neumocócicas. Por consiguiente, el tratamiento empírico parenteral con ceftriaxona parece poco justificado en el momento actual, en la era de la vacunación frente a *H. influenzae*.

Información a los padres

Es importante proporcionar una información completa a los padres del significado de la fiebre y las medidas más apropiadas de tratamiento sintomático. Es necesario informar del bajo riesgo de infección bacteriana grave

en una FSF y de la escasa duración habitual de estos procesos. Asimismo, es imperativa una instrucción detallada de posibles signos o síntomas que pueden aparecer y que se deben vigilar exhaustivamente para reevaluar al niño. En ocasiones, puede ser importante 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.

Bibliografía

1. Baker MD. Evaluation and management of infants with fever. Pediatr Clin North Am 1999; 46: 1061-1072.
2. Kramer MS, Shapiro ED. Management of the young febrile child: A commentary on recent practice guidelines. Pediatrics 1997; 100: 129-134.
3. Kupperman N. Occult bacteremia in young febrile children. Pediatr Clin North Am 1999; 46: 1073-1107.
4. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen: a practitioner-based randomized trial. JAMA 1995; 14:415-418.
5. Lorin MI, Feeigin RD. Fever without localizing signs and fever of unknown origin. En Feigin RD, Cherry JD. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Saunders Company 1998, 4ª ed, Philadelphia, págs. 820-830.
6. McCarthy PL. Fever. Pediatrics in review 1998; 19: 401-7.
7. Rothrock SG, Harper MB, Green SM, et al. Do oral antibiotics prevent meningitis and serious bacterial infecions in children with Streptococcus pneumoniae occult bacteriemia? A Meta-analysis. Pediatrics 1997; 99: 438 –444.

NOTAS