



**Universidad de Costa Rica**

**Sistema de Estudio de Posgrado**

**Programa de posgrado en especialidades médicas**

**Prevalencia de infección bacteriana severa e infección bacteriana invasiva en lactantes entre los 21 y 90 días de edad que consultaron al servicio de emergencias del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera” por fiebre sin foco clínico aparente durante 1 de Mayo 2021 al 31 de Mayo 2023**

**Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del Comité de la Especialidad en Pediatría para optar por el grado y título de Especialista en Pediatría**

**Sustentante**

**Camila Molina Segura**

**Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Saénz Herrera**

**San José, Costa Rica, 2025**

### **Autor Principal**

Dra. Camila Molina Segura

Residente de Pediatría, Universidad de Costa Rica

Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Saénz Herrera

Correo: [cmolinasegura24@gmail.com](mailto:cmolinasegura24@gmail.com)

### **Investigador Principal ante el CEC-HNN**

Dra. Adriana Yock Corrales

Emergencióloga Pediatra

Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Saénz Herrera

Correo: [adriyock@gmail.com](mailto:adriyock@gmail.com)

### **Investigador secundario ante el CEC-HNN**

Dra. Camila Molina Segura

Residente de Pediatría, Universidad de Costa Rica

Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Saénz Herrera

Correo: [cmolinasegura24@gmail.com](mailto:cmolinasegura24@gmail.com)

## DEDICATORIA

Este trabajo de graduación lleva una dedicatoria y agradecimiento especial a cada uno de mis seres queridos que me apoyaron en cada paso y decisión que tomé desde mi ingreso al posgrado de pediatría.

A mis papás, por ser mi norte inamovible y enseñarme que el esfuerzo con amor siempre vale la pena; a mi hermana, mi mejor amiga, compañera y cómplice eterna; a mi novio, por su paciencia, cariño, apoyo y confianza; a mis abuelitos, por todas sus bendiciones y ejemplos; y a mis tíos y primos, por celebrar cada pequeño logro como si fuera suyo. A mis amigas, que me recuerdan donde crecí y me sostienen con su risa o momento único; y, a mis compañeros de residencia y de guardia, con quienes compartí cansancio, aprendizajes y la certeza de que elegimos un camino hermoso y exigente.

A mi tutora, la Dra. Yock, por su guía generosa, su mirada crítica y su confianza en mí. Gracias por abrirme puertas, enseñarme siempre con la mejor disposición, y por impulsar este trabajo que hoy es una realidad.

**A todos ustedes, gracias por estar, por creer y por caminar conmigo: este trabajo también es suyo.**

**“Está Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios del Posgrado en Pediatría de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en el Programa de Posgrado en Pediatría”**

---

Dra. Adriana Yock Corrales, Emergencióloga Pediatra

Tutora

---

Dra. Helena Brenes Chacón, Infectóloga Pediatra

Lectora

---

Dra. Ingrid Montero Solís, Pediatra

Directora Coordinadora del Programa de Posgrado en Pediatría UCR

---

Dra. Camila Molina Segura

Sustentante

## CARTA DE APROBACIÓN AL COMITÉ ASESOR

Sistema de Estudios de Posgrado (SEP)

Universidad de Costa Rica (UCR)

CENDEISS

Estimados Señores (as):

Por este medio hago constar que el trabajo de investigación **“Prevalencia de infección bacteriana severa e infección bacteriana invasiva en lactantes entre los 21 y 90 días de edad que consultaron al servicio de emergencia del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera” por fiebre sin foco clínico aparente durante 1 de Mayo 2021 al 31 de Mayo 2023”** sus resultados, discusión y conclusiones son producto de investigación por mi persona.

Este estudio fue aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del Hospital Nacional de Niños en la sesión **CEC-HNN-008-2023**.

Se despide,

Camila Molina Segura

Cédula 116680842

Código médico 17168

## ÍNDICE

<b>DEDICATORIA</b>	<b>3</b>
<b>CARTA DE APROBACIÓN AL COMITÉ ASESOR</b>	<b>5</b>
<b>ÍNDICE</b>	<b>6</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS</b>	<b>8</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>9</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>12</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b>	<b>14</b>
ANTECEDENTES Y NUEVAS CONSIDERACIONES EPIDEMIOLÓGICAS	14
DEFINICIONES CLAVES DEL LACTANTE FEBRIL	15
ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO POR EDAD: EPIDEMIOLOGÍA, CLÍNICA Y ABORDAJE	16
BIOMARCADORES E INTEGRACIÓN CLÍNICA	17
CRITERIOS CLÁSICOS Y REGLAS CONTEMPORÁNEAS	19
IDENTIFICACIÓN DE PATÓGENOS: NUEVAS PRUEBAS MOLECULARES	21
ESTUDIOS NACIONALES	22
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>23</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>24</b>
OBJETIVO GENERAL	24
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
<b>METODOLOGÍA</b>	<b>25</b>
DISEÑO DEL ESTUDIO	25
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	25
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	25

DEFINICIONES OPERATIVAS	26
SELECCIÓN DE PACIENTES Y RECOLECCIÓN DE DATOS	26
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	27
<b>CONSIDERACIONES BIOÉTICAS</b>	<b>28</b>
PRINCIPIOS ÉTICOS	28
<b>FUENTES DE FINANCIAMIENTO</b>	<b>29</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>30</b>
POBLACIÓN DE PACIENTES Y DATOS DEMOGRÁFICOS	30
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS	30
FOCOS INFECCIOSOS Y MICROORGANISMOS CAUSALES	31
EVOLUCIÓN CLÍNICA	31
ANÁLISIS UNIVARIADO PARA PREDICTORES DE IBS/IBI	32
ESTRATIFICACIÓN CLÍNICA	32
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>33</b>
<b>LIMITACIONES</b>	<b>37</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>39</b>
<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>40</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>41</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>44</b>
ANEXO 1. FIGURAS	44
ANEXO 2. TABLAS DE RESULTADOS	47
ANEXO 3. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	56

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Figura 1. Estratificación del riesgo de lactantes febriles según: A) Step-by-Step, B) Step-by-Step modificado, C) PECARN.	44
Figura 2. Aplicación Step-by-Step modificado en la cohorte de estudio.	45
Figura. 3. Algoritmo simplificado para el manejo del lactante febril: HNN-STEP modificado	46
Tabla 1. Características demográficas y clínicas en lactantes 21-90 días con fiebre sin foco.	47
Tabla 2. Analíticas en lactantes 21-90 días con fiebre que consultaron al SEM pediátricas.	48
Tabla 3. Infección en el lactante 21-90 días con fiebre que consultaron al SEM.	49
Tabla 4. Prevalencia de infección por edad.	50
Tabla 5. Etiología de infección bacteriana en lactantes 21-90 días con fiebre que consultaron al SEM pediátricas.	51
Tabla 6. Aislamiento viral en lactantes 21-90 días con fiebre que consultaron al SEM pediátricas.	52
Tabla 7. Evolución clínica y desenlaces hospitalarios en lactantes 21-90 días con fiebre que consultaron al SEM pediátricas.	53
Tabla 8. Análisis univariado de las características demográficas en lactantes 21-90 días con IBS/IBI.	54
SEM pediátricas	54
Tabla 9. Análisis univariado de las características clínicas y analíticas en lactantes 21-90 días con IBS/IBI.	55

## RESUMEN

**Introducción.** Durante los primeros 90 días de vida, los lactantes presentan un riesgo significativamente elevado de desarrollar Infecciones Bacterianas Severas (IBS) e Infecciones Bacterianas Invasivas (IBI). Entre las causas infecciosas más relevantes en este grupo etario se encuentran las bacteriemias, meningitis bacterianas e infecciones urinarias. Estas entidades son responsables de una proporción importante de hospitalizaciones, uso de antibióticos de amplio espectro, ingreso a unidades de cuidados intensivos e incluso mortalidad neonatal. El diagnóstico oportuno de las IBS/IBI representa un desafío clínico en los servicios de emergencia pediátricos. En América Latina, la literatura disponible sobre la prevalencia, perfil clínico y microbiológico de las IBS/IBI en menores de 90 días es escasa, y, en muchos casos, limitada a reportes internacionales sin alcance regional.

**Objetivos.** El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de IBI/IBS en lactantes entre los 21 y 90 días de edad que consultaron al servicio de emergencia, del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera”, por fiebre sin foco clínico aparente durante 1 de Mayo 2021 al 31 de Mayo 2023; describir sus características epidemiológicas, microbiológicas y clínicas; y, evaluar el rendimiento de los biomarcadores inflamatorios séricos como herramientas diagnósticas y predictivas de IBS/IBI.

**Método.** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico con análisis descriptivo y analítico. Se incluyeron pacientes en buen estado general, entre 21 y 90 días que consultaron por fiebre sin foco clínico aparente, con recolección de variables demográficas, clínicas, bioquímicas y microbiológicas. Tras la recopilación de datos, se aplicó el enfoque Step-by-Step modificado a la muestra del estudio para analizar su precisión. Para variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión. Se aplicaron pruebas t de Student y chi cuadrado, con un nivel de significancia  $<0.001$ . Se ejecutaron modelos de regresión logística multivariada para estimar el riesgo independiente de IBI/IBS asociado a biomarcadores inflamatorios.

**Resultados.** Se incluyeron 172 pacientes, de los cuales 62 % fueron varones. El 98.2 % no presentaba comorbilidades; y el 100 % se encontraba en buen aspecto al ingreso según el triángulo de evaluación pediátrico. Se registraron 84 focos infecciosos en 172 pacientes (48.8 %). La tasa global de IBS fue de 21 % ( $n= 36/172$ ) frente a 9.3 % ( $n= 16/172$ ) en IBI. La infección de orina predominó como principal causa de infección con 36 casos (21.1 %), seguido por 11 casos (6.5 %) de bacteriemias y 5 casos (3.0 %) de meningitis bacteriana.

Adicionalmente, se reportaron 32 casos (19 %) de infecciones respiratorias. El microorganismo bacteriano más frecuentemente aislado fue *Escherichia coli*, mientras que agente viral con mayor aislamiento fue SARS-CoV-2. Se realizó un análisis univariado, donde se observó que las variables significativas con IBS/IBI fueron la presencia de síntomas respiratorios, proteína C reactiva elevada, leucocitosis y neutrofilia ( $p = <0.001$  para todas las variables respectivas), sugiriendo el Step-by-Step modificado como una herramienta de utilidad clínica en el tamizaje de estos pacientes.

**Conclusión.** Los datos indican que la inclusión de estrategias basadas en la evidencia en los modelos de atención puede mejorar la detección de los lactantes febriles con infecciones severas. Los biomarcadores inflamatorios séricos, en especial proteína C reactiva, y el recuento de leucocitos y neutrófilos, mostraron utilidad diagnóstica significativa con alta capacidad predictiva. La integración sistemática de estos biomarcadores en algoritmos clínicos puede mejorar la identificación de estos pacientes, permitiendo intervenciones terapéuticas oportunas y reducción de complicaciones.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AAP: Asociación Americana de Pediatría

ANC: Recuento Absoluto de Neutrófilos

AUC: Áreas Bajo la Curva

CEC: Comité Ético Científico

DS: Desviación Estándar

EDUS: Expediente Digital Único en Salud

EGO: Examen General de Orina

GSB: *Streptococcus* del grupo B

HNN: Hospital Nacional de Niños

IBS: Infección Bacteriana Severa

IBI: Infección Bacteriana Invasiva

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

ITU: Infección del Tracto Urinario

PCR: Proteína C Reactiva

PCT: Procalcitonina

RIC: Rango Intercuartil

RIDEPLA: Red de Investigación y Desarrollo de la Emergencia Pediátrica Latinoamericana

SEM: Servicio de Emergencias Médicas

## INTRODUCCIÓN

La fiebre es uno de los motivos de consulta más frecuentes en los servicios de emergencias pediátricas, se estima que representa entre el 10 % y el 20 % de todas las atenciones. Dentro de este espectro, la fiebre sin foco clínico aparente constituye un reto diagnóstico por la baja especificidad de los hallazgos iniciales y por la heterogeneidad del riesgo de Infección Bacteriana Severa (IBS) o Infección Bacteriana Invasiva (IBI) según la edad y el contexto epidemiológico (1,2). Esta incertidumbre es especialmente relevante en los lactantes  $\leq 90$  días incluso cuando se presentan en buen estado general, ya que la observación clínica rara vez permite discriminar con certeza a los lactantes con IBS e IBI, y ningún estudio de laboratorio, considerado de forma aislada, ofrece una capacidad diagnóstica suficientemente fiable para identificarlos de manera segura (2,3).

En los lactantes  $\leq 90$  días, la inmadurez inmunológica, la cobertura vacunal incompleta y la oligosintomatología obligan a adoptar estrategias diagnósticas estandarizadas que integren una valoración clínica estructurada con el apoyo de biomarcadores séricos (4). En las últimas cuatro décadas, el enfoque para estratificar el riesgo se ha desplazado desde los criterios clásicos (Rochester, Filadelfia y Boston) hacia modelos contemporáneos que incorporan biomarcadores como el Step-by-Step y PECARN (5,6). En esta transición, la Proteína C Reactiva (PCR) y la Procalcitonina (PCT) se han consolidado como pilares bioquímicos que respaldan la toma de decisiones sobre el lactante febril (7,8).

En coherencia con estos esfuerzos por mejorar la estratificación del riesgo infeccioso, en 2011 Kaiser Permanente introdujo la calculadora de sepsis de inicio temprano (“EOS calculador”) con el objetivo de racionalizar el uso de antibioticoterapia en recién nacidos  $\geq 34$  semanas de gestación. Mediante un enfoque multivariante, esta herramienta estima el riesgo individual de sepsis de inicio temprano a partir de parámetros maternos y neonatales como la edad gestacional, la temperatura materna, la duración de la rotura de membranas, el estado del *Streptococcus* del grupo B (GSB) y el uso de antibióticos intraparto; y estratificada posteriormente a los recién nacidos en distintos grupos de riesgo con recomendaciones terapéuticas específicas. Estudios observacionales han demostrado que su implementación puede reducir la exposición a antibióticos aproximadamente en un 44% en comparación con las guías convencionales (9).

De una forma paralela, los cambios epidemiológicos relevantes, derivados de la profilaxis perinatal frente a GSB, la introducción de vacunas conjugadas contra *Streptococcus pneumoniae* y la implementación rutinaria de detección de agentes virales, han modificado los

perfiles etiológicos y la distribución por edad de entidades como la bacteriemia y la meningitis, lo que impacta los algoritmos diagnósticos y los tratamientos actuales (10-13).

En consecuencia, la identificación de factores predicadores de IBS e IBI es esencial para orientar el uso de pruebas complementarias, la indicación de antibióticos y la necesidad de hospitalización, esto reduce la variabilidad asistencial y favorece las decisiones costo-efectivas. En miras de optimizar la toma de decisiones en nuestro medio, resulta necesario disponer de validaciones locales de umbrales de PCT y PCR mediante la evaluación del desempeño de las reglas de predicción clínica; así como estudios de coste-efectividad sobre el acceso oportuno de la PCT y el rol del testeo viral en entornos con baja disponibilidad de biomarcadores, sin comprometer la sensibilidad para detectar IBS e IBI.

El presente trabajo forma parte de un estudio multicéntrico latinoamericano del grupo de Sepsis de la Sociedad Latinoamericana de Emergencias Pediátricas (SLEPE) impulsado por la Red de Investigación y Desarrollo de la Emergencia Pediátrica Latinoamericana (RIDEPLA) titulado “Prevalencia de infección bacteriana severa en menores de 90 días: estudio retrospectivo, multicéntrico, latinoamericano”. Los datos generados en este estudio se integrarán a la base de datos del estudio previamente mencionado, contribuyendo con la cohorte latinoamericana y permitiendo datos regionales de prevalencia, perfil clínico-epidemiológico de la IBS  $\leq 90$  días y fortalecer la validez externa de los algoritmos diagnósticos y terapéuticos de la población pediátrica.

## MARCO TEÓRICO

### ANTECEDENTES Y NUEVAS CONSIDERACIONES EPIDEMIOLÓGICAS

Desde la década de 1980, la epidemiología de las infecciones bacterianas en recién nacidos y lactantes ha cambiado como resultado de muchos factores, incluida la detección prenatal de GBS y la incorporación de la inmunización contra *Streptococcus pneumoniae* (14). Estudios recientes revelan que el organismo más común en causar bacteriemia es la *Escherichia coli*, mientras que el GBS sigue siendo la causa más común de meningitis (14).

El cambio de predominio de grampositivos a gramnegativos ha tenido implicaciones en la elección de pruebas diagnósticas, la interpretación de los valores para la toma de decisiones y la selección de los fármacos antimicrobianos. Datos estadísticos han demostrado que el uso actual de los modelos de decisión tradicionales puede dar lugar a una clasificación errónea de la meningitis bacteriana en el 23.3 % al 32.1 % de los casos (14).

En un análisis retrospectivo multicéntrico realizado en seis sistemas hospitalarios de Estados Unidos, en lactantes  $\leq 90$  días, el *E. coli* representó el 42 % de los aislamientos bacterianos, seguido de GBS en un 23 % y *Streptococcus pneumoniae* en un 6 %; no se notificaron aislamientos por *Listeria monocytogenes* (11).

En un estudio de seguimiento multicéntrico realizado en 17 hospitales de atención pediátrica general de diversas regiones de Estados Unidos, reclutados a través de la red Pediatric Research in Inpatient Settings (PRIS), una cohorte ampliada confirmó este mismo patrón: *E coli* fue el agente predominante en 40 %, seguido de GSB 22 %, *Streptococcus viridians* 8 %, *Staphylococcus aureus* 6 % y *S pneumoniae* 5 %, nuevamente sin aislamiento por *Listeria monocytogenes*. La bacteriemia por *S pneumoniae* fue más frecuente en lactantes de mayor edad, dentro del rango de 0-90 días, mientras que *E coli* y GSB se asociaron con categorías clínicas de mayor riesgo (12).

El perfil etiológico actual ha evidenciado un desplazamiento hacia bacilos gramnegativos uropatógenos, especialmente *E coli*. La coexistencia de bacteriemia, meningitis e ITU por *E coli* justifica la realización del urianálisis y el urocultivo desde el inicio. Además, favorece regímenes que prioricen la cobertura antibiótica frente a bacilos gramnegativos en escenarios compatibles con infección urinaria. La indicación sistémica de ampicilina para cubrir GSB no es necesaria y debe individualizarse según la edad, los antecedentes perinatales, el estado clínico y la epidemiológica local. El GSB se asocia, con mayor frecuencia, a meningitis en los más pequeños; razón por la cual debe mantenerse un umbral

bajo para realizar punción lumbar cuando existan datos clínicos o de laboratorio que incrementen la sospecha. En todos los casos, el antibiótico debe ajustarse tan pronto se disponga de los resultados microbiológicos (12-13).

## **DEFINICIONES CLAVES DEL LACTANTE FEBRIL**

### **Fiebre sin foco clínico aparente**

Se define la fiebre sin foco clínico aparente como la elevación cuantificada o referida de la temperatura central  $\geq 38,0$  °C en un lactante en quien, en las últimas 24 horas y tras una anamnesis exhaustiva y una exploración física sistémica, no se identifica un origen infeccioso evidente. En estos casos la valoración inicial debe integrar la evaluación de la apariencia general mediante el Triángulo de Evaluación Pediátrica (TEP) (3,15).

### **Infección Bacteriana Severa (IBS)**

Se conceptualiza IBS como el conjunto de infecciones bacterianas potencialmente graves que requieren confirmación diagnóstica oportuna e inicio precoz de antibióticos. En el lactante incluye la Infección del Tracto Urinario (ITU), la neumonía con consolidación radiológica y ciertas infecciones de piel y tejidos blandos (3).

La ITU, IBS más frecuente en este grupo etario, se define por la presencia de un sedimento patológico (piocitos y/o nitritos y/o esterasa leucocitaria positiva y/o  $\geq 5$  leucocitos por campo), asociado a un urocultivo con aislamiento de un germen patógeno en recuentos  $\geq 100\ 000$  UFC en muestras obtenidas con técnica de recolección,  $\geq 10\ 000$  UFC por sondaje uretral o cualquier recuento tras punción suprapúbica (3).

### **Infección Bacteriana Invasiva (IBI)**

Por su parte, la IBI delimita entidades con invasión de compartimentos estériles, principalmente bacteriemia y meningitis bacteriana; además, constituye el pilar de la estratificación de riesgo por su asociación con complicaciones severas (3,15).

Se entiende por bacteriemia oculta la presencia de un patógeno en sangre en un lactante de buen aspecto sin foco clínico evidente en la evaluación inicial. Su prevalencia ha disminuido con la vacunación conjugada, pero persiste como un evento clínicamente importante en los primeros meses de vida (3).

La diagnóstico de meningitis bacteriana se establece a partir de un cultivo positivo del LCR o de técnicas moleculares, acompañado de una citoquímica compatible caracterizada por hipoglucorraquia, hiperproteorraquia y pleocitosis (3,15).

## **ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO POR EDAD: EPIDEMIOLOGÍA, CLÍNICA Y ABORDAJE**

Como se ha mencionado anteriormente, el lactante febril  $\leq 90$  días constituye un desafío clínico por la posibilidad de cursar con IBS o IBI pese a una apariencia clínica normal. El riesgo por edad no es homogéneo a lo largo de la primera infancia; es por ello que las nuevas guías recomiendan algoritmos de manejo estratificados por edad, para optimizar la sensibilidad diagnóstica y reducir intervenciones innecesarias. Estos tres grupos se clasifican en neonato (0-28 días), lactante menor (1-2 meses) y  $>2-3$  meses (3).

### **Neonato (0-28 días)**

Este subgrupo presenta la mayor probabilidad de IBI. La etiología bacteriana refleja la transición perinatal. Predominan el GBS y la *E. Coli* como agentes causales, con *Listeria monocytogenes* como agente residual. Por su parte, la ITU es una IBS frecuente en neonatos y puede coexistir con bacteriemia por bacilos gramnegativos (3).

La clínica es inespecífica y el buen aspecto del recién nacido no excluye IBI/IBS. Es por ello que se recomienda un cribado microbiológico completo con hemocultivos, urianálisis, urocultivo y punción lumbar para análisis y cultivo de LCR. La radiografía de tórax se recomienda si hay síntomas respiratorios y el coprocultivo en casos de diarrea (3).

En el manejo del neonato se recomienda antibióticoterapia parenteral empírica e ingreso hospitalario hasta obtener los resultados de los cultivos. Los esquemas habituales incluyen ampicilina 50mg/kg cada 6 horas asociada a gentamicina 2,5 mg/kg cada 8 horas, o cefotaxime 50mg/kg cada 6-8 horas cuando se prefiere evitar los aminoglucósidos. Ante sospecha de infección por herpes simplex ( $\leq 21$  días con factores de riesgo o pleocitosis), se debe adicionar aciclovir 20mg/kg cada 8 horas (3).

### **Lactante 29-60 días**

Existe un declive progresivo del riesgo de IBI semana a semana. Sin embargo, la prevalencia de ITU se mantiene elevada como diagnóstico bacteriano principal. En términos de patogenia, los bacilos gramnegativos uropatógenos dominan en ITU y bacteriemia asociada; por su parte, el *Streptococcus pneumoniae* adquiere una mayor relevancia en edades mayores (3).

El descenso del riesgo admite estrategias selectivas de evaluación cuando la clínica y los biomarcadores lo permiten. La evaluación estandarizada integra el urianálisis (con urocultivo si positivo), los hemocultivos y los biomarcadores (PCR, PCT y ANC), con especial preferencia de la PCT por su mejor rendimiento; el recuento leucocitario total no debe emplearse como único predicador de sepsis (15).

Si el EGO y los biomarcadores son normales, y, además, el paciente está en buen estado general es razonable el manejo ambulatorio con vigilancia estrecha y reevaluación. Un urianálisis patológico obliga a completar estudios por ITU e iniciar tratamiento antibiótico dirigido. Los marcadores inflamatorios alterados orientan a ampliar estudios, incluida la punción lumbar e ingreso hospitalario según el juicio clínico (15).

### **Lactante ≥61-90 días**

En niños adecuadamente vacunados y sin factores de alto riesgo la bacteriemia oculta es infrecuente. La ITU permanece como el principal diagnóstico de la fiebre sin foco, de modo que el urianálisis conserva un papel importante en el estudio de este grupo etario. La neumonía de etiología bacteriana adquiere importancia progresiva a medida que aumenta la edad, aunque una proporción significativa de las neumonías en los lactantes es de origen viral (3,13); por ello, la radiografía de tórax se reserva para pacientes con semiología respiratoria. El tratamiento se individualiza según la clínica y los resultados iniciales (3).

## **BIOMARCADORES E INTEGRACIÓN CLÍNICA**

El recuento de leucocitos, neutrófilos y bandas asociadas a la apariencia clínica y el urianálisis han sido la base de los primeros modelos de predicción clínica. Actualmente, dado el reemplazo de *E Coli* frente a GSB como patógeno bacteriano más común en este grupo etario, los marcadores no han mostrado tanta utilidad como antes (14). Se han desarrollado algoritmos diagnósticos y reglas de predicción clínica más nuevas que incorporan otros biomarcadores como complemento de la estrategia diagnóstica. La proteína C reactiva y la procalcitonina, han demostrado ser más precisas en la predicción de IBS/IBI (17). Revisiones pediátricas respaldan el uso de estos biomarcadores para el cribado, la estratificación de riesgo y la monitorización de respuesta al tratamiento, destacando la utilidad de la PCR seriada y la atenuación de la PCT en infecciones virales (16).

### **Proteína C Reactiva (PCR)**

La PCR es uno de los biomarcadores más estudiados en lactantes febriles ≤90 días y, además, tiene la ventaja de estar ampliamente disponible. En una revisión sistemática y

metaanálisis reciente que incluyó 14 estudios y 7755 lactantes febriles  $\leq 90$  días, Norman-Bruce et al. compararon PCT y PCR para predecir IBI e IBS: para IBI, el punto de corte convencional de 20 mg/L mostró un rendimiento subóptimo, pero el umbral óptimo se situó alrededor de 13 mg/L, y para IBS en torno a 16 mg/L, con áreas bajo la curva (AUC) que apoyan su utilidad como marcador de alto riesgo cuando se eleva por encima de estos valores. De forma concordante, estudios de cohorte en lactantes y niños pequeños han mostrado que la PCR presenta una capacidad discriminativa para IBS con un AUC cercanas a 0.80, superior al recuento de leucocitos y al ANC, y que mejora aún más cuando se integra en modelos multivariantes junto con PCT y criterios clínicos (AUC aproximadamente de 0.88). Esta evidencia ha llevado a que guías recientes, como las de la Asociación Americana de Pediatría (AAP) y diversos protocolos hospitalarios para lactantes de 0-90 días, consideren valores de PCR  $\geq 20$  mg/L como marcador inflamatorio “anormal” en reglas de predicción clínica y algoritmos tipo Step-by-Step (18-22)

Su utilidad aumenta de manera notable con la determinación seriada, aprovechando su cinética (ascenso a las 6-8 horas y pico a las 24-48 horas). Valores que permanecen elevados o se incrementan a las 48 horas del inicio de los antibióticos se asocian a peor evolución y sugieren fracaso terapéutico o complicaciones, mientras que descensos sostenidos se correlacionan con baja probabilidad de sepsis y buena respuesta al tratamiento. En neonatos y lactantes menores, series clínicas han descrito que incrementos menores de 10 mg/L entre determinaciones separadas por 24 horas, especialmente cuando las cifras absolutas se sitúan por debajo de los puntos de corte de alto riesgo (10-20 mg/L) y el niño se mantiene de buen aspecto, apoyan de forma robusta la exclusión de infección bacteriana grave y permiten considerar la suspensión temprana de la antibióticoterapia en candidatos seleccionados, reduciendo la exposición innecesaria a antibióticos sin aumentar las fallas terapéuticas ni las rehospitalizaciones (23-24, 28).

### **Procalcitonina (PCT)**

La PCT, expresada principalmente por las células C tiroideas, se produce rápidamente en respuesta a la infección bacteriana y otras agresiones tisulares, con un ascenso más precoz que la PCR y un pico alrededor de las 24-36 horas, lo que la convierte en un biomarcador especialmente atractivo en lactantes febriles pequeños (7,19,25). En un metaanálisis reciente de 14 estudios (7755 lactantes  $\leq 90$  días), una PCT con punto de corte de 0.5 ng/mL muestra una sensibilidad de 0.78 y especificidad de 0.85 para IBI, con una AUC claramente superior a la de la PCR (0.72 vs 0.28), lo que respalda su uso como marcador de primera línea en este grupo etario (19).

Metaanálisis previos en lactantes y niños pequeños con fiebre sin foco confirman esta superioridad relativa frente a otros marcadores. Yo et al., en 1883 niños de 7 días a 36 meses, describen para la PCT una OR agrupada de 10.6 (IC 95 % 6.9-16.0) para IBS, con sensibilidad global de 0.83 y especificidad de 0.69, superior al recuento leucocitario y comparable o ligeramente mejor que la PCR, lo que posiciona a la PCT como mejor prueba para descartar IBS que para confirmarla (20).

En un estudio prospectivo en urgencias pediátricas de 408 niños (20 % con IBS), Andreola et al., muestran que la PCR y la PCT presentan las mayores AUC (0.82 y 0.85, respectivamente), con un punto de corte óptimo para PCT de 0.8 ng/mL (sensibilidad 69.1 %, especificidad 85,3 %). En el subgrupo con <8 horas de fiebre, la PCT alcanza una AUC de 0.92 y una sensibilidad de 85.7 % con especificidad del 100 % para un punto de corte de 1 ng/mL, lo que subraya su valor en la detección precoz de infecciones graves (21).

Estas evidencias han sido incorporadas a guías contemporáneas: la AAP recomienda la PCT (>0.5 ng/mL) como marcador inflamatorio preferente para la estratificación del lactante febril de 8-60 días, utilizándola junto con la PCR, el ANC y el urianálisis para definir grupos de bajo riesgo candidatos a manejo ambulatorio sin antibióticos, manteniendo un riesgo residual bajo de IBI (14). En conjunto, estos datos respaldan la PCT como un componente central de las reglas de predicción clínica en menores de 90 días, especialmente para identificar de forma segura a los lactantes con IBS/IBI y, a la vez, reducir la exposición innecesaria a antibióticos (14, 19-21, 26-28).

## **CRITERIOS CLÁSICOS Y REGLAS CONTEMPORÁNEAS**

Los criterios de Rochester, Boston y Filadelfia fueron diseñados para identificar lactantes febriles con bajo riesgo de IBS/IBI. Rochester (60-90 días) exige buen aspecto, ausencia de foco, leucocitos 5.000-15.000/ $\mu$ L, bandas  $\leq$ 1.500/ $\mu$ L, urianálisis sin piuria y, si hay diarrea, heces con  $\leq$ 5 leucocitos/campo; no requiere punción lumbar obligatoria. Boston (1-3 meses) incluye punción lumbar sistémica (LCR  $\leq$ 10 leucocitos/ $\mu$ L), urianálisis sin piuria o tira negativa, leucocitos  $\leq$ 20.000/ $\mu$ L y radiografía normal si se solicita. Filadelfia (29-56 días) integra buen aspecto, leucocitos  $\leq$ 15.000/ $\mu$ L, relación bandas/neutrófilos  $\leq$ 0,2, urianálisis sin piuria, LCR con <8 leucocitos/ $\mu$ L y gradiente negativo, radiografía de tórax normal y heces sin sangre ni leucocitos si hay diarrea (3).

Si bien estos criterios representaron un punto de partida esencial para estandarizar la evaluación del lactante febril su desempeño en el escenario actual es inferior al de las reglas contemporáneas, las cuales incorporan a los biomarcadores inflamatorios como los mejores

predictores clínicos. La PCT y PCR, junto con ANC y el urianálisis, han permitido construir reglas con mayor sensibilidad (7-8,17).

En este contexto, han surgido modelos de predicción del riesgo de sepsis neonatal precoz que buscan optimizar la indicación de estudios complementarios y antibioterapia en recién nacidos. En 2011 Kaiser Permanente introdujo la calculadora de sepsis de inicio temprano (“EOS calculador”) con el objetivo de racionalizar el uso de antibioterapia en recién nacidos  $\geq 34$  semanas de gestación. Mediante un enfoque multivariante, esta herramienta estima el riesgo individual de sepsis temprana a partir de parámetros maternos y neonatales como la edad gestacional, la temperatura materna, la duración de la rotura de membranas, el estado del *Streptococcus* del grupo B (GSB) y el uso de antibióticos intraparto; y estratificada posteriormente a los recién nacidos en distintos grupos de riesgo con recomendaciones terapéuticas específicas. Estudios observacionales han demostrado que su implementación puede reducir la exposición a antibióticos aproximadamente en un 44% en comparación con las guías convencionales (9).

El algoritmo Step-by-Step fue diseñado para estratificar de manera secuencial el riesgo de IBI en lactantes  $\leq 90$  días con fiebre sin foco, integrando apariencia clínica, edad, urianálisis y biomarcadores (PCT, PCR y ANC). En edad  $\leq 21$  días, la presencia de mal aspecto, PCT elevada o urianálisis patológico constituyen criterios de alto riesgo, que orientan a la obtención de cultivos, punción lumbar (según la edad y marcadores), inicio de antibióticos empíricos y hospitalización. En contraste la categoría de bajo riesgo exige el cumplimiento simultáneo de un buen aspecto, edad  $> 21$  días, urianálisis negativo, PCT baja y PCR/ANC en rangos no inflamatorios. En este grupo se favorece la conducta ambulatoria con observación estrecha y educación a los cuidadores. La zona intermedia se maneja de manera individualizada, se valora la observación, repetición de biomarcadores o ampliación de estudios si persiste la fiebre o si aparecen signos de alarma (7-8,17). La figura 1 resume la estratificación del riesgo en lactantes febriles  $\leq 90$  días según los algoritmos Step-by-Step y Step-by-Step modificado, destacando los criterios clínicos y analíticos que permiten identificar a los pacientes de bajo riesgo para manejo ambulatorio y aquellos de alto riesgo que requieren estudios y tratamiento inmediato.

En una cohorte prospectiva multicéntrica europea, el objetivo principal fue validar el rendimiento diagnóstico del Step-by-Step y compararlo con los criterios de Rochester y el Lab-score para identificar pacientes de bajo riesgo potencialmente aptos para manejo ambulatorio, sin punción lumbar ni antibióticos empíricos. En una muestra de 2185 lactantes  $\leq 90$  días con fiebre sin foco el Step-by-Step logró alta sensibilidad y excelente capacidad para descartar IBI, superando Rochester y Lab-score. Frente a los criterios de Rochester, el Step-

by-Step mostró mayor sensibilidad (92% vs 81.6%), con menos IBI mal clasificadas (7 vs 16). En comparación con el Lab-score la ventaja fue más marcada con una sensibilidad del 92 % vs 59.8 %, y un error de clasificación de IBI de 7 vs 35 (29).

Por su parte, PECARN identifica lactantes de 60 días o menos con bajo riesgo de IBS mediante la combinación de urianálisis negativo, ANC  $\leq 1.500/\mu\text{L}$  o  $>4\ 000\text{--}5\ 2000/\mu\text{L}$  y PCT  $\leq 0,5$  ng/mL. En validaciones multicéntricas, la regla mostró alta sensibilidad y valor predictivo negativo, sin pérdida de casos de meningitis y con potencial para disminuir la frecuencia de punciones lumbares, el uso de antibióticos e ingresos hospitalarios. Su utilidad se condiciona a la disponibilidad de PCT y a la confiabilidad del urianálisis (7-8,17). La figura 1 (ver anexo 1) sintetiza la estratificación del riesgo en lactantes febriles propuesta por PECARN, destacando los criterios clínicos y de laboratorio (con sus puntos de corte) que guían la clasificación en bajo, intermedio y alto riesgo.

## **IDENTIFICACIÓN DE PATÓGENOS: NUEVAS PRUEBAS MOLECULARES**

En los últimos años, se han incorporado nuevas herramientas de mejora para la detección de infecciones invasivas y la identificación oportuna de los agentes etiológicos causales. Los sistemas automatizados de hemocultivos reducen significativamente los tiempos de detección, logrando reconocer la mayoría de patógenos bacterianos en menos de 24 horas. El panel molecular sanguíneo permite determinar en el periodo de 1 hora, tanto el microorganismo como los genes de resistencia antimicrobiana. Así, como también lo paneles moleculares de meningoencefalitis permiten proporcionar resultados en el LCR para 14 posibles patógenos (14).

En paralelo, la PCR viral rápida y los paneles respiratorios moleculares han facilitado la detección de agentes virales emergentes (SARS-COV-2 y parechovirus) y, de igual manera, motivaron a evaluar su impacto en la estratificación del riesgo en lactantes febriles (14). La evidencia reciente sugiere que la presencia de infección viral se asocia con menor probabilidad de IBS/IBI (14-15, 30-31).

Aunque la confirmación de infección viral respiratoria tiende a reducir la probabilidad de IBI, persiste la incertidumbre sobre cómo un resultado positivo debe modificar la evolución de los laboratorios y las decisiones terapéuticas, especialmente, en el primer mes de vida (14). En el registro multicéntrico PECARN (17 servicios de emergencias pediátricas de EEUU desde 2012), se analizó retrospectivamente a lactantes de 61-90 días con y sin detección de virus respiratorios. La detección de virus respiratorios se asoció con menor riesgo de infección

bacteriana: ITU 4.4 % vs 12.5 %, bacteriemia 1.0 % vs 3.0 %, y sin casos de meningitis en el grupo con aislamiento viral positivo vs 4 casos en el grupo con virus negativo (30).

Estos hallazgos respaldan un uso más dirigido de pruebas invasivas en lactantes >61 días con virus respiratorio confirmado. La implementación del testeo viral se asocia con una reducción de la probabilidad de IBS en lactantes, sin embargo, no excluye el riesgo de IBI. El riesgo de ITU permanece clínicamente relevante, por lo que el urianálisis continúa siendo recomendable en este grupo de edad independientemente del estado viral (30).

## **ESTUDIOS NACIONALES**

En un estudio retrospectivo y observacional de 117 pacientes menores de 90 días, se analizó el espectro clínico y la evolución de pacientes confirmados por laboratorio con enfermedad por SARS-CoV-2 abordados en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” y se determinó que la sintomatología de los pacientes fue variada al momento del internamiento, siendo la fiebre el síntoma principal por el que consultaron. Todos los pacientes hospitalizados fueron estudiados por sepsis con hemograma completo, proteína C reactiva, así como cultivos de sangre, orina y líquido cefalorraquídeo. Dentro de los hallazgos de laboratorios, la linfopenia y aumento de la proteína C reactiva se observaron solo en pacientes que asociaron coinfecciones bacterianas como ITU e infección del sistema nervioso central. Se documentaron 5 pacientes con infecciones urinarias, todas por bacilos Gram negativos; 9 pacientes con meningitis, donde se aisló estafilococo coagulasa negativos y bacilos Gram negativos; y, la presencia de 7 bacteriemias, 4 de ellos por estafilococo coagulasa negativa y 3 por bacilos Gram negativos (32).

Un segundo estudio prospectivo observacional, tipo cohorte de pacientes pediátricos entre 1 mes y 18 años con el diagnóstico de shock séptico, analizó el perfil epidemiológico, los signos clínicos y de laboratorio sobre los cuales se realiza el diagnóstico de shock séptico. También, determinó la mortalidad y la relación de esta con el cumplimiento de las metas de tratamiento en el Hospital Nacional de Niños. En cuanto a los hallazgos de laboratorio, más significativos, se reportó un aumento del recuento de glóbulos blancos asociado a una elevación significativa de los reactantes de fase aguda por cuantificación de la PCR y la PCT; un 55 % de los casos y un 90 % de los casos, respectivamente (IQR 1.4-41.7). En cuanto a la determinación de un foco infeccioso, los resultados demostraron que el foco más frecuente correspondió a las infecciones gastrointestinales en un 29 %. Además, se analizó la diferencia entre los pacientes fallecidos y los que sobrevivieron respecto a días de ventilación mecánica (VM), días de uso de vasopresores, duración de la estancia en UCI y la estancia hospitalaria, sin embargo, no mostró ninguna diferencia significativa (33).

## JUSTIFICACIÓN

La fiebre sin foco en lactantes menores de 90 días constituye un escenario clínico de alto interés por su asociación con IBS e IBI. Sin embargo, la mayor parte de la evidencia disponible sobre prevalencia, epidemiología y desempeño de las herramientas de predicción clínica provienen de grandes centros académicos y hospitales infantiles de países de altos ingresos. Estas realidades asistenciales y sociodemográficas difieren sustancialmente de nuestro contexto, por lo que estas estimaciones externas no necesariamente son extrapolables. Factores como la duración de la fiebre antes de la consulta, el acceso efectivo a la atención, la cobertura de vacunación y las condiciones socioeconómicas pueden modificar el riesgo de IBS/IBI y la presentación clínica de los lactantes febriles en nuestra región.

Ante tal brecha, resulta prioritario desarrollar un estudio descriptivo que identifique las características epidemiológicas locales de IBS/IBI en lactantes de 21 a 90 días que consultan por fiebre sin foco. Generar datos propios permitirá dimensionar la prevalencia real en nuestro medio, así como comprender los patrones epidemiológicos y de presentación clínica que orienten la toma de decisiones en el Servicio de Emergencias del HNN. Además, disponer de información regional permitirá planificar estudios prospectivos y validar reglas de predicción clínica ampliamente difundidas en otras latitudes (por ejemplo, algoritmos que incorporan biomarcadores), con el propósito de adoptarlas, o de ser necesario, ajustarlas a la realidad epidemiológica y operativa de nuestra población.

El impacto de esta investigación se proyecta en dos niveles complementarios. En el ámbito nacional, proveerá evidencia para estandarizar algoritmos diagnósticos y terapéuticos ajustados al contexto costarricense, permitirá optimizar el uso de pruebas complementarias y biomarcadores, asimismo, ayudará a disminuir la variabilidad clínica y favorecer decisiones más costo-efectivas y seguras. En el plano regional, la base de datos resultante se integrará al análisis estadístico del estudio multicéntrico latinoamericano de RIDEPLA sobre la prevalencia de infección bacteriana severa en menores de 90 días; fortaleciendo iniciativas colaborativas y permitiendo comparar nuestro desempeño con el de otros centros homólogos de la región.

En conjunto, esta investigación proveerá la evidencia local requerida para respaldar la evaluación y el manejo del lactante febril, y, simultáneamente contribuirá con la validación y aplicabilidad latinoamericana de las herramientas diagnósticas.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la prevalencia de infección bacteriana severa e invasiva en lactantes entre 21 y 90 días que consultaron al SEM del HNN “Dr. Carlos Saénz Herrera” por fiebre sin foco clínico aparente durante 1 de Mayo 2021 al 31 de Mayo 2023.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Describir las características epidemiológicas de los lactantes entre 21 y 90 días con IBS que consultaron al SEM del HNN “Dr. Carlos Saénz Herrera” por fiebre sin foco clínico aparente durante 1 de Mayo 2021 al 31 de Mayo 2023.
2. Determinar el valor predictivo de los biomarcadores inflamatorios séricos empleados como herramientas de predicción clínica para IBS en lactantes menores de 90 días que consultaron por fiebre sin foco clínico aparente.
3. Identificar los aislamientos microbiológicos (virales y bacterianos) y analizar su asociación con IBS/IBI en relación con los factores de riesgo descritos en la literatura.
4. Caracterizar el manejo clínico brindado a los lactantes menores de 90 días con IBS/IBI durante el periodo de estudio.
5. Describir las complicaciones presentadas por los lactantes entre 21 y 90 días con IBS/IBI que consultaron al SEM del HNN “Dr. Carlos Saénz Herrera” por fiebre sin foco clínico aparente dentro del periodo de estudio establecido.

## **METODOLOGÍA**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

En el marco de la presente investigación, se realizó un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico con análisis descriptivo y analítico. Se incluyeron lactantes en buen estado general, entre los 21 y 90 días de vida, que consultaron al SEM del HNN “Dr. Carlos Saénz Herrera” por fiebre sin foco clínico aparente durante 1 de Mayo 2021 al 31 de Mayo 2023. El protocolo fue sometido y aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del HNN, conforme a los principios éticos aplicables. Tras la recopilación de los datos, se aplicó a la muestra el enfoque Step-by-Step modificado con el propósito de evaluar su desempeño y estimar su precisión diagnóstica en la estratificación del riesgo de IBS e IBI en este grupo etario.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Se incluyeron lactantes nacidos a término (37 a 42 semanas de gestación), con edad entre 21 y 90 días de vida, que consultaron e ingresaron al SEM del HNN “Dr. Carlos Saénz Herrera” entre 1 de Mayo 2021 al 31 de Mayo 2023. Fue requisito contar con el antecedente de fiebre, definida como al menos un registro termométrico (constatado por el personal de salud o referido por el cuidador)  $\geq 38,0$  °C. Asimismo, el cuadro correspondió a fiebre sin foco, determinada por el médico tratante tras anamnesis y examen físico completo, sin identificación de un origen infeccioso al ingreso ni durante las primeras seis horas de observación. Finalmente, se requirió la evidencia de una buena apariencia clínica, definida por un triángulo de evaluación pediátrica normal en los tres componentes (apariencia, circulación y respiratorio).

### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

Se excluyeron los lactantes con antecedentes perinatales de relevancia, entre ellos serologías maternas positivas para VIH, infección materna activa por herpes genital y/o hisopado positivo para Estreptococo del grupo B. Se excluyeron aquellos con comorbilidades capaces de modificar el riesgo o la presentación clínica, incluyendo cardiopatías, neumopatías, malformaciones mayores digestivas o de sistema nervioso central, nefropatías, uropatías, hepatopatías, inmunodeficiencias primarias o adquiridas, enfermedades congénitas del metabolismo, endocrinopatías, patologías que comprometan la barrera mucocutánea y displasias esqueléticas. También, se excluyeron los pacientes con internamientos en los 15

días previos a la consulta, aquellos con uso de antibióticos en los últimos 15 días y los derivados de otros centros médicos dentro de las primeras 48 horas posteriores a su ingreso.

## **DEFINICIONES OPERATIVAS**

Para este estudio se adoptaron definiciones operativas estandarizadas para la identificación de IBI e IBS y, también, para la estratificación del riesgo mediante biomarcadores y parámetros hematológicos.

IBI: evidencia de meningitis definida por un cultivo positivo para un agente patógeno, PCR positiva o biofire positivo en LCR, también por citoquímica compatible con hipoglucorraquia (<50 mg/dL o <50% de la glucemia al momento de la punción), hiperproteinorraquia (según umbral operativo institucional) y pleocitosis (>10 leucocitos). Así como bacteriemia oculta ante un hemocultivo o biofire positivo para un agente patógeno.

IBS: ITU con sedimento patológico (píocitos y/o nitritos y/o esterasa leucocitaria positiva y/o  $\geq 5$  leucocitos por campo), y urocultivo con rescate de un germen patógeno en recuentos  $\geq 100\,000$  UFC en muestras obtenidas con técnica de recolección,  $\geq 10\,000$  UFC por sondaje uretral o cualquier recuento tras punción suprapúbica. Asimismo, se definió neumonía oculta ante la presencia de consolidación en radiografía de tórax con ausencia de síntomas respiratorios.

Para la estratificación del riesgo, se emplearon como puntos de corte PCT  $\geq 0,5$  ng/mL, PCR  $\geq 20$  mg/L asociada a mayor probabilidad de IBI, y PCR  $\leq 5$  mg/dL correlacionada con muy baja probabilidad de infección severa. En cuanto a los parámetros hematológicos, se definieron como de alto riesgo el recuento de glóbulos blancos  $< 5\,000$  o  $> 15\,000$  células/mm<sup>3</sup>, el recuento absoluto de neutrófilos  $< 1\,500$ /mm<sup>3</sup> o  $> 4\,000$ – $5\,200$ /mm<sup>3</sup>, y el de neutrófilos en banda  $> 1\,500$ /mm<sup>3</sup>. Estas definiciones guiaron de forma uniforme la clasificación de los casos y la interpretación de los hallazgos clínicos y de laboratorio.

## **SELECCIÓN DE PACIENTES Y RECOLECCIÓN DE DATOS**

La selección de pacientes se realizó por medio de la búsqueda en el Cubo estadístico SIES-urgencias de pacientes entre 21 y 90 días con el diagnóstico de egreso (según el CIE-10) de: fiebre no especificada (R509), sepsis no especificada (A419), meningitis no especificada (G039) e infección de vías urinarias (N390); que consultaron por fiebre entre el 1 de mayo del 2021 y el 31 de mayo del 2023. A partir de ese cribado institucional se obtuvo una muestra inicial de 520 casos codificados con el diagnóstico de “fiebre” en el rango etario de 21 a 90 días de vida.

Una vez identificados los pacientes, se procedió a revisar los criterios de elegibilidad, de los que se obtuvo una muestra final de 172 pacientes. Dado el carácter retrospectivo del estudio se gestionó y obtuvo la exención del consentimiento informado.

La recolección de datos se realizó mediante la revisión del expediente clínico electrónico de cada paciente, en la plataforma de Expediente Digital Único en Salud (EDUS). La información fue registrada en una hoja de recolección de datos estandarizada (ver anexo 2), identificada por un número consecutivo interno. Se omitieron todos los datos personales, a fin de proteger la identidad de los pacientes y garantizar su confidencialidad.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

De acuerdo con la información obtenida a partir de la hoja de recolección de datos, se elaboró una base de datos y se realizó un análisis estadístico descriptivo e inferencial de las variables.

Para el análisis descriptivo se utilizaron tanto medidas de tendencia central (media, mediana y frecuencias), como medidas de dispersión de datos (desviación estándar rangos y cuartiles). El objetivo principal de estas medidas es describir a la población. A su vez, se obtuvo pruebas de significancia estadística, para diferencia entre medias, utilizando la prueba de t-student para variables continuas, con un nivel de significancia de  $<0.05$ , y su respectivo intervalo de confianza del 95 %. Además, pruebas de chi-cuadrado para la comparación de proporciones. Se ejecutaron modelos de regresión logística multivariada para estimar el riesgo independiente de infección bacteriana severa asociado a biomarcadores inflamatorios. Para el análisis estadístico respectivo se utilizó el programa de STATA BE 18.

## CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

Esta investigación fue aprobada por el Comité Local de Bioética e Investigación del Hospital Nacional de Niños en la sesión **CEC-HNN-008-2023**.

### PRINCIPIOS ÉTICOS

Los principios respetados a lo largo de la ejecución del presente estudio corresponden a los siguientes:

**Principio de autonomía:** Se respetó estrictamente la autonomía de los pacientes. Dadas las características retrospectivas del estudio, no hubo contacto directo con los pacientes ni se realizó intervención alguna; pues el trabajo se limitó a la revisión de expedientes clínicos. La autonomía se entendió como la capacidad de cada persona para regirse por normas propias, sin coacción externa ni interna, por lo que todas las actuaciones del equipo investigador se orientaron a preservar dicha capacidad y a evitar cualquier perjuicio de la misma.

**Principio de justicia:** Se garantizó un trato equitativo, orientado a reducir situaciones de desigualdad. En consecuencia, se incluyeron todos los pacientes ingresados al SEM del HNN que cumplieran con los criterios de inclusión del estudio, con independencia de su condición socioeconómica, ideología, sexo o etnia; y, que no incurriera en los criterios de exclusión establecidos. No se contemplaron prácticas discriminatorias en ninguna etapa del proceso investigativo.

**Principio de beneficencia:** Se asumió la obligación ética de actuar en beneficio de los pacientes, promoviendo sus intereses y evitando sesgos o perjuicios. Este estudio buscó generar conocimiento que, si bien no reportó un beneficio directo e inmediato para los participantes, redundó en mejoras potenciales para la atención de futuros pacientes con presentaciones clínicas similares. El aporte principal se materializó en la producción de evidencia científica aplicable en la toma de decisiones clínicas.

**Principio de no maleficencia:** Se evitó realizar acciones que pudieran causar daño. No se efectuaron intervenciones diagnósticas o terapéuticas con fines de investigación; la participación conllevó a un riesgo mínimo equiparable al de no participar, puesto que se circunscribió a la revisión de registros clínicos. Se adoptaron las medidas habituales de manejo clínico y ninguna actuación se orientó a provocar daño. El balance entre riesgos y beneficios se inclinó de manera clara hacia el beneficio, en la medida en que los hallazgos contribuyeron a optimizar la atención futura sin generar perjuicio para los participantes.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Esta investigación no contó con medios de financiamiento externos y no representó gastos adicionales para la Caja Costarricense del Seguro Social ni para el Hospital Nacional de Niños, “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Esto en cuanto a que consistió únicamente en la revisión de expedientes, registros de laboratorio y gabinete.

Por otra parte, los gastos correspondientes a papelería, impresión y presentación de resultados fueron cubiertos en su totalidad por los investigadores.

## RESULTADOS

### POBLACIÓN DE PACIENTES Y DATOS DEMOGRÁFICOS

De 520 lactantes con fiebre sin foco atendidos, 172 cumplieron con los criterios y fueron analizados (33 %). De los pacientes excluidos (n= 348): 132 (38 %) edad <21 días, 104 (30 %) prematuridad, 57 (16 %) comorbilidades asociadas (cardiopatía, endocrinopatía, nefropatía y malformaciones de SNC), y 55 (15%) sin registro de fiebre (temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ).

Del total de 172 pacientes que conformaron la muestra, predominó el sexo masculino en un 62 %. La mediana de edad fue de 46 días (RIC 33-62). La mediana del peso fue 4.7 kg (RIC 4.2-5.5 kg). El 98 % de los casos era conocido previamente sano. El 100 % presentó un esquema vacunal completo para la edad. La Tabla 1 muestra las características demográficas de la población de estudio.

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS

En la Tabla 1, se documenta el estado clínico al ingreso. En este contexto, el 100 % de los pacientes se clasificó como de buen aspecto a su llegada al SEM según el TEP. La mediana de temperatura registrada fue de  $38.3^{\circ}\text{C}$  (RIC  $38-38.8^{\circ}\text{C}$ ), frecuencia cardiaca 164 lpm (RIC 145-182 lpm) y saturación de oxígeno 98 % (RIC 96-99 %) respectivamente; sin poder tomar en consideración las presiones arteriales por una falta de registro en el 68 % de los casos.

Al momento de la historia clínica, 131 pacientes (78 %) se presentaron con fiebre, sin ningún otro síntoma clínico referido. De los 39 pacientes restantes se reportó por orden de prioridad: irritabilidad 38.2 %, síntomas respiratorios 37.6 %, vómitos 18.2 %, rechazo a las tomas de leche 13.0 %, síntomas digestivos 10.0 % (diferente a vómitos) y síntomas neurológicos 0.59 %. La Tabla 1 muestra los síntomas asociados referidos de la población de estudio.

De acuerdo con los exámenes de laboratorio mostrados en la Tabla 2, se observa que no a todos los pacientes que consultaron por fiebre se les realizó un tamizaje completo por sepsis neonatal, pero en aquellos a quienes se les efectuó (n= 96/172), la mayoría (56 %), presentó bajo riesgo de IBS e IBI. El estudio que se realizó con más frecuencia fue el hemograma, ejecutado en el 99.4 % de los casos, seguido por EGO 91 %, urocultivo 69 %, hemocultivos 52 %, panel respiratorio 42 % y punción lumbar con toma de LCR 35 %. En cuanto a la toma de biomarcadores séricos la media de PCR fue de 20 (DS 39) y de PCT 0.1 (DS 1.3).

## FOCOS INFECCIOSOS Y MICROORGANISMOS CAUSALES

Se registraron 84 (48.8 %) focos infecciosos en 172 pacientes. La tasa global de IBS fue de 21 % (n= 36/172) frente a 9.3 % (n= 16/172) en IBI. La ITU predominó como principal causa de infección con 36 casos (21.1 %), seguido por 11 casos (6.5 %) de bacteriemias y 5 (3.0 %) casos de meningitis bacteriana. Adicionalmente se reportaron 32 casos (19 %) de infecciones respiratorias. La Tabla 3 ilustra la confirmación diagnóstica de cada uno de los focos infecciosos estudiados a partir del total de muestras recolectadas por cada entidad.

Desde la perspectiva de prevalencia por edad, se reportó una prevalencia de infección en el grupo de edad de 29-60 días tanto en ITU como en meningitis bacteriana y bacteriemia. La prevalencia de ITU se mantuvo relativamente estable entre los lactantes de mayor edad con un 11 % (n= 4/36) en 21-28 días, 47 % (n= 17/36) en 29-60 días y 41 % (n= 15/36) en 61-90 días. La bacteriemia por otro lado tuvo una distribución más heterogénea con 18 % (n= 2/11) en 21-28 días, 54 % (n= 6/11) en 29-60 días y 27 % (n= 3/11) en 61-90 días. Mientras que la meningitis bacteriana predominó en los <60 días, con 20 % (1/5) en 21-28 días y 80 % (n= 4/5) en 29-60 días; sin reporte de casos en el grupo de 61-90 días (Tabla 4).

De acuerdo con la Tabla 5, el principal causante de infección fue *E coli* aislado en 6 casos de bacteriemia (3.5 %), 30 casos de ITU (17.7 %) y 2 casos de meningitis bacteriana (1.2 %). El segundo agente bacteriano identificado con mayor frecuencia fue *Klebsiella pneumoniae* con 2 casos de bacteriemia (1.18 %) y 5 casos de ITU (3.0 %). De estos casos, 7 pacientes presentaron ITU concomitante con bacteriemia y 1 paciente presentó meningitis con bacteriemia. El LCR de los otros 3 lactantes con meningitis presentó crecimiento por Enterovirus (2 casos) y *Staphylococcus capitis* (1 caso). No hubo reportes de caso por *Listeria monocytogenes* ni GSB.

En cuanto al aislamiento viral (tabla 6), de los 32 casos reportados con infección por virus respiratorio 20 correspondieron a infección por SARS-CoV-2 (11.7 %), seguido por 5 casos con Rhinovirus (2.94 %), 4 casos con Metapneumovirus (2.35%) y 3 casos con VRS (1.76 %). Otros agentes virales aislados fueron Adenovirus, Parainfluenza 3, Influenza A y *H Influenzae* con un único caso reportado por cada agente viral.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

En cuanto al manejo de los pacientes, 73 pacientes fueron hospitalizados (43 %) con una mediana de días de hospitalización de 1.5 días (RIC 1-3 días). La estrategia terapéutica reflejó la prudencia clínica ante la incertidumbre inicial en el manejo de este grupo etario. El 50 % (n = 84) de los menores de 3 meses recibió antibióticos empírico parenteral. Entre las

combinaciones más frecuentes se presenció el uso de betalactámicos con aminoglucósidos (32 %) y betalactámicos con cefalosporinas (6 %). En términos de severidad, únicamente 2 pacientes requirieron ingreso a la unidad de cuidados intensivos con ventilación mecánica asistida. Uno de ellos con infección respiratoria por *H influenzae* y el otro con shock sépticos sin germen bacteriano identificado. No se reportaron fallecimientos (Tabla 7).

## **ANÁLISIS UNIVARIADO PARA PREDICTORES DE IBS/IBI**

En cuanto a las características demográficas y clínicas: el sexo (OR 1.31, IC 95 % 0.58-3.05, p 0.4730), la ausencia de comorbilidades (OR 0.14, IC 95 % 0.00-2.84, p 0.0692), la edad (53 días frente 48 días, p 0.1234), y la temperatura máxima registrada al ingreso (38.3 °C frente 38.4°C, p 0.3939) no se asociaron significativamente con IBS/IBI (Tabla 8). La presencia de síntomas respiratorios se reportó significativa para una probabilidad reducida de IBS/IBI (OR 10.4, IC 95 % 3.0-55.09, p < 0,001).

Las medias de los valores de leucocitos, neutrófilos y PCR fueron significativamente mayores en lactantes con IBS/IBI que en aquellos sin IBS/IBI: leucocitos (13×10<sup>9</sup>/L frente 9.2×10<sup>9</sup>/L; p 0,000), neutrófilos (6.8×10<sup>9</sup>/L frente 2.9×10<sup>9</sup>/L; p 0,000) y PCR (61.3 frente 7.8; p 0,000). La PCT no presentó una significancia clínica importante (0.57 frente 0.04; p 0,0344) (Tabla 9).

## **ESTRATIFICACIÓN CLÍNICA**

Desde la perspectiva de estratificación clínica el 56 % de los casos de la cohorte cumplió los criterios de bajo riesgo para la regla de predicción clínica Step-by-step modificado (n= 96/172). No obstante, la regla de predicción falló en la identificación de cinco pacientes que, pese a haber sido catalogados como de bajo riesgo al ingreso, fueron diagnosticados 2 con meningitis y 3 con ITU.

Se estratificó como de alto riesgo el 44 % de los casos de la cohorte (n= 76/172) basados por la presencia de edad ≤28 días, leucocituria, urianálisis ≥ 50 leucocitos o nitritos positivos, PCT ≥0,5 ng/mL, PCR ≥20 mg/L o ANC ≥10000/mm<sup>3</sup>. De estos 76 pacientes, 40 casos (52 %) dieron positivos para algún proceso infeccioso (bacteriemia, meningitis o ITU) otorgándole utilidad clínica significativa a esta herramienta. La figura 2 (ver anexo 1) muestra la aplicación del Step-by-Step modificado en lactantes ≤90 días, detallando el flujo de clasificación por criterios clínicos y de laboratorio, el número de pacientes en cada estrato de riesgo y los desenlaces (IBS/IBI).

## DISCUSIÓN

Este estudio realizó una caracterización de la prevalencia de IBS/IBI en lactantes entre 21 y 90 días que consultaron al SEM del HNN “Dr. Carlos Saénz Herrera” por fiebre sin foco clínico aparente. Paralelamente, se valoró la utilidad de la regla de predicción clínica Step-by-Step modificado como predictor de sepsis severa en estos pacientes. Es relevante señalar que, a nivel latinoamericano, existe poca literatura publicada sobre este tema, especialmente en lo que respecta a las características epidemiológicas actuales, el valorar predictivo de los biomarcadores inflamatorios séricos y el manejo clínico de estos pacientes.

Dentro de los resultados, se evidenció que la muestra analizada estuvo conformada principalmente por varones (62 %), de buen aspecto clínico al ingreso (según el TEP), con una mediana de edad de 46 días. De acuerdo con la bibliografía revisada, la sobrerrepresentación del género masculino es esperable en una cohorte con alta carga de infección urinaria en menores de 3 meses (34). La mediana de edad de 46 días es comparable con otros estudios revisados, en donde la mediana de edad reportada fue de 47 días (RIC 14-64) (17).

La mayoría de las guías clásicas considera a los 28 días como el límite a partir del cual se recomienda un estudio completo de sepsis y el ingreso hospitalario con tratamiento antibiótico; sin embargo, estudios más recientes sugieren puntos de corte alternativos (29). Se excluyeron menores de 21 días por la alta probabilidad de IBS/IBI, permitiéndonos así estudiar a los demás subgrupos. Los lactantes entre 21 y 28 días presentaron una prevalencia menor de IBS/IBI en comparación con los pacientes de mayor edad. Este hallazgo, no observado en otros estudios, sugiere precaución al evaluar a los pacientes a partir de la cuarta semana de vida y recomienda realizar más estudios para identificar con mejor seguridad los puntos de cohorte.

Varios estudios han demostrado que los niños febriles con mal aspecto tienen mayor riesgo de infecciones bacterianas. De hecho, el aspecto clínico es el factor que más aumenta este riesgo (29). La utilización sistémica del TEP como parte de la valoración inicial que aplicamos en los criterios de inclusión se apega con la evidencia que respalda el rol del triage temprano para priorizar la toma de decisiones y la necesidad de un abordaje médico oportuno (10). En este mismo contexto, el hecho de que toda la cohorte haya sido calificada como de “buen aspecto”, recalca que aun con una apariencia clínica favorable, subsiste un riesgo elevado de IBS/IBI (13,29).

En esta cohorte de 172 lactantes febriles de 21-90 días sin foco clínico aparente, la prevalencia de IBS fue de 21 % y la de IBI fue de 9.3 %. Al comparar estos resultados con otros estudios, se puede evidenciar que la prevalencia de IBS mantuvo un comportamiento

homogéneo; sin embargo, la prevalencia de IBI triplicó reportes internacionales. Un estudio prospectivo multicéntrico español de lactantes  $\leq 90$  días con fiebre sin foco reportó una prevalencia de IBS del 23 % y de IBI del 3.1 % (10). Mientras que un estudio unicéntrico prospectivo en un hospital pediátrico en Singapur reportó una prevalencia de IBS del 33,3 % y de IBI 3.5 % (17). Esta diferencia en la prevalencia de IBI puede reflejarse por diferencias en la práctica diagnóstica (mayor toma de cultivos en subgrupos de alto riesgo), variaciones locales epidemiológicas o el criterio de inclusión. La elevada carga de ITU durante el primer trimestre de vida explica en parte la estabilidad de la IBS a través de los años (35).

Una de las fortalezas de este estudio es el análisis separado de las tres infecciones bacterianas graves más comunes en el lactante. Si bien sus manifestaciones iniciales pueden ser similares, el pronóstico y las consecuencias de un diagnóstico erróneo son diferentes para cada una, en particular para la bacteriemia y la meningitis bacteriana. Investigaciones recientes han intentado diferenciar la ITU de la bacteriemia y la meningitis bacteriana, utilizando los términos IBI e IBS respectivamente (5, 30).

El predominio del foco urinario (ITU 21.1 %) y la participación relevante, aunque menor, de bacteriemia (6.5 %) y meningitis (3.0 %) son congruentes con series multicéntricas que sitúan a la ITU como el principal origen bacteriano en este grupo etario; y, a la *Escherichia coli* como principal agente causal (10,13,17). Estos hallazgos replican el patrón etiológico descrito por un estudio multicéntrico prospectivo de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP) del 2011-2013, donde se analizaron las tasas de distribución etaria por patógenos, muy similar a lo realizado en este estudio. Seis especies bacterianas concentraron el 84 % de los aislamientos, siendo la *E coli* el principal agente en  $<3$  meses, un dato congruente reportado también en este estudio (10). La escasez de *Listeria monocytogenes* y la ausencia de GBS también es coherente con el descenso sostenido de estos patógenos en entornos con profilaxis intraparto efectiva y cobertura vacunal neumocócica descrito por de la Torre y colaboradores.

Asimismo, la coinfección ITU/bacteriemia observada en 7 casos y la ITU/meningitis vista en 1 caso apoya la evidencia ya reportada sobre la alta prevalencia de bacteriemia y meningitis de origen urinario. Para la práctica clínica estos datos sustentan el cribado urinario sistémico en lactantes febriles  $\leq 90$  días, dada la elevada proporción de ITU y su asociación con bacteriemia y meningitis (13).

En el análisis univariado: sexo, ausencia de comorbilidades, edad, peso y temperatura máxima no se asociaron de forma significativa con IBS/IBI, en concordancia con la evidencia que desaconseja el uso aislado de variables demográficas o de fiebre como predicadores

fiables de sepsis en el lactante (29,36). El hallazgo de mayores medias de leucocitos, neutrófilos y PCR en el grupo con IBS/IBI (todas con  $p < 0.001$ ) es consistente con resultados publicados por Sutiman y colaboradores en el 2022; y, por Gómez y colaboradores en el 2016, donde se evidencia el buen rendimiento de los marcadores inflamatorios, especialmente la PCR y la PCT, para definir la probabilidad inicial de IBS/IBI (17,23). En contraste, la PCT no mostró significancia en esta cohorte, lo que puede resultar de una proporción relativamente baja de la medición del estudio (PCT no se midió en todos los pacientes) y la mezcla etaria en el análisis de los resultados (21-90 días). Las prácticas hospitalarias a menudo no se adhieren estrictamente a los protocolos publicados y este estudio se limitó a analizar los datos clínicos obtenidos en la valoración inicial.

El estudio de Sutiman et al comparó el desempeño diagnóstico de biomarcadores individuales (ANC, PCR, PCT) frente a cuatro enfoques estructurados: Lab-score, Step-by-step original y modificado y la regla de PECARN, para predecir IBS/IBI en lactantes de 0-90 días con fiebre sin comorbilidades relevantes ni uso de antibióticos IV previos. En el análisis univariado el recuento de leucocitos, neutrófilos, PCR y PCT fueron superiores en IBS, para IBI solo la PCT mostró diferencia significativa (17).

Por otro lado, Aronson y colaboradores utilizaron el registro multicéntrico PECARN para estimar la prevalencia actual en lactantes de bajo riesgo, con y sin disponibilidad PCT. El estudio incluyó 4925 visitas de 17 servicios de emergencias pediátricas de 10 sistemas de salud estadounidense. Se aplicaron dos reglas de predicción de bajo riesgo: la primera, aplicable cuando no se disponía de PCT, identificada como de bajo riesgo a los lactantes con urinalisis negativo y temperatura máxima  $\leq 38.9^{\circ}\text{C}$ . Esta regla obtuvo una sensibilidad de 86 % (IC 95 % 77.6-92.1) y especificidad de 58.9 % (IC 95 % 57.5-60.3) con un valor predictivo negativo de 99.5 % (IC 95 % 99.2-99.7); y, la segunda, que incorporó biomarcadores con registro de PCT y ANC, con una sensibilidad de 100 % (IC 95 % 87.2-100) y especificidad de 65.8 % (IC95 % 63.0-68.5) (30).

En términos de aplicabilidad, el uso de PCT optimiza la sensibilidad/especificidad para descartar IBI/IBS (19-21). Su implementación, una vez validada externamente, podría estandarizar el manejo del lactante febril reducir la variabilidad asistencial y optimizar el uso de recursos sin comprometer la seguridad clínica. Sin embargo, en algunas latitudes puede ser costoso.

Estudios previos que investigan la variación en el manejo de la fiebre en los lactantes  $\leq 90$  días han señalado que una proporción de lactantes febriles son dados de alta de los servicios de emergencias sin pruebas adicionales. En este estudio se evidencia que solo un

0.6 % de los pacientes fue dado de alta sin ninguna prueba analítica, pues, según resultados al 99.4 % de la cohorte se le realizó un hemograma completo, seguido en frecuencia por EGO 91 %, urocultivo 69 %, hemocultivos 52 %, panel respiratorio 42 % y punción lumbar con toma de LCR 35 % (4).

Algunas reglas recientes, como el Step-by-Step pueden reflejar mejor la epidemiología actual, pero carecen de validación externa (4). Al momento de realizar este trabajo, ningún estudio latinoamericano había validado esta regla para determinar sus características de desempeño. Los resultados de este estudio buscaron evaluar el desempeño del enfoque Step-by-step modificado como una herramienta precisa para identificar subgrupos de lactantes con riesgo de IBS/IBI. Este enfoque incluye criterios clínicos y de laboratorios aplicados de forma secuencial para identificar a los lactantes de alto riesgo. Más de la mitad de la cohorte (56 %) cumplió criterios de bajo riesgo, pero se documentaron 5 falsos negativos (2 meningitis y 3 ITUS). Al relacionar este hallazgo con la evidencia comparativa, se sabe que ninguna regla de predicción descarta el riesgo al 0 % (29-30). Por otra parte, el 44 % de los pacientes clasificados como de alto riesgo presentó infección confirmada lo que sugiere una adecuada identificación de los casos y la utilidad operativa de la herramienta. Esta eficiencia diagnóstica es consistente con los puntos de corte recomendados por consensos y reglas actuales (29-30).

La identificación de virus respiratorios (principalmente SARS-CoV-2) en 32/172 pacientes contextualiza un escenario post-pandémico donde la posibilidad virológica no excluye completamente IBI, pero sí modula la probabilidad pretest. La literatura ha mostrado que la presencia de un foco viral reduce, pero no anula el riesgo de IBI. Por ello, la estrategia sigue apoyando combinar la apariencia clínica, el urianálisis y los biomarcadores para decidir la extensión de los estudios (13,29).

Por otra parte, el 43 % de hospitalización con mediana de 1,5 días, el 50 % tratado con antibióticos parenterales y la muy baja necesidad de UCI (1,2 %) sin fallecimientos, expresa una estrategia de prudencia proporcional al riesgo: ingreso y antibióticos empíricos en subgrupos con mayor probabilidad de IBS/IBI, y estancias breves cuando la evolución lo permite. Este patrón es consistente con propuestas recientes para disminuir la variabilidad asistencial sin comprometer la seguridad, apoyándose en reglas y biomarcadores (37).

## LIMITACIONES

Dos de las principales limitaciones identificadas en el diseño del estudio fueron el tamaño de la muestra, la cual es relativamente pequeña ( $n = 172$  pacientes), y el carácter retrospectivo del estudio. Esto limita el potencial estadístico, para detectar asociados de baja frecuencia y reduce la variabilidad clínica y demográfica, y pudo haber ocasionado ausencia de variables de interés.

La falta de información correspondiente al 2022, consecuencia del hackeo del expediente electrónico EDUS, impidió la inclusión de estos pacientes. Esta pérdida de información reduce la continuidad temporal del estudio y puede inducir sesgo si la presentación clínica o los procesos diagnósticos variaron durante ese periodo; también limita la capacidad para evaluar tendencias recientes. A futuro, la recuperación de estos datos podría mitigar ese vacío.

Si bien desde un inicio se decidió no incluir pacientes del periodo 2020 para evitar confusiones en lo que respecta a la pandemia por SARS-CoV-2; es probable que para el 2021, 2022 y 2023 todavía hubiese cierta influencia; esto puede haber alterado el perfil de consulta y el tamaño real de la muestra. Es posible la clasificación errónea de casos virales negativos, debido a la realización condicionada de la prueba y a paneles respiratorios incompletos en los que a muchos de los pacientes se les aplicó únicamente una prueba rápida dirigida contra SARS-COV2.

La generalización de los hallazgos puede estar condicionada por datos faltantes de PCT. La baja proporción de mediciones realizadas redujo el potencial para detectar su rendimiento diagnóstico. Estudios con medición sistémica de PCT permitirán valorar mejor su utilidad.

Existe escasez en la literatura científica regional sobre el manejo del lactante febril y el riesgo de IBS/IBI, lo que limita comparaciones externas a nivel latinoamericano. La mayoría de las referencias provienen de entornos de altos ingresos, con prácticas y epidemiologías potencialmente distintas. Esta brecha dificulta la validación externa de reglas clínicas y biomarcadores en poblaciones locales. Estos resultados buscan contribuir a ese vacío, pero requieren replicación multicéntrica latinoamericana.

Una limitación relevante del estudio fue la ausencia de seguimiento sistemático tras el alta, lo que impidió cuantificar la tasa de reingreso y otros eventos adversos posteriores. Esta carencia conlleva a incertidumbre sobre la evolución clínica real y podría subestimar

complicaciones tardías o fallas terapéuticas. Se recomienda en futuros trabajos implementar mecanismos de seguimiento que permitan capturar estos desenlaces.

## CONCLUSIONES

En un escenario de cambios continuos en la epidemiología bacteriana y en la disponibilidad de herramientas diagnósticas (desde biomarcadores séricos hasta paneles moleculares y automatización de cultivos), este estudio aporta evidencia local sobre lactantes  $\leq 90$  días con fiebre sin foco, integrando el desempeño clínico, microbiológico y de las reglas de predicción.

Según los resultados obtenidos, la IBS/IBI afecta predominantemente a lactantes de sexo masculino, de buen estado general, sin factores de riesgo asociados. La prevalencia local de IBS asemeja reportes internacionales, sin embargo, la IBI triplica tasas globales. Por su parte, la ITU predominó como principal causa de infección, seguido por bacteriemias y meningitis bacteriana. El principal causante de infección fue *Escherichia coli*, seguido por *Klebsiella pneumoniae*. El antecedente de infección viral, asociado de forma independiente con menor riesgo, sugiere incorporar variables epidemiológicas dinámicas a los algoritmos, sin sustituir la evaluación clínica ni los cultivos cuando estén indicados.

En cuanto a los biomarcadores inflamatorios séricos, la PCR, el recuento de leucocitos y el recuento de neutrófilos, mostraron utilidad diagnóstica significativa con alta capacidad predictiva. Esta validación confirma que el Step-by-Step modificado es útil para seleccionar lactantes de bajo riesgo como candidatos a manejo ambulatorio con seguimiento estrecho, lo que reduce la toma de punciones lumbares, el uso de antibióticos parenterales y las hospitalizaciones innecesarias durante la primera infancia. La integración sistemática de estos biomarcadores en algoritmos clínicos puede mejorar la identificación precoz de pacientes con riesgo de IBS, permitiendo intervenciones terapéuticas oportunas y reducción de complicaciones.

## RECOMENDACIONES

Se recomienda estandarizar el abordaje clínico del lactante febril  $\leq 90$  días en nuestro centro mediante un algoritmo institucional que integre la apariencia clínica, el urianálisis con urocultivo (obtenido con técnica estéril) y los biomarcadores séricos (PCR, ANC, recuento de leucocitos) de manera secuencial. Lo anterior, incorporando la estrategia Step-by-Step modificada para guiar, con criterios explícitos, la indicación de punción lumbar, el inicio de antibióticos parenterales y la necesidad de hospitalización. Este marco permite reducir la variabilidad clínica, mejorar la seguridad diagnóstica y optimizar el uso de recursos.

Como componente clave del algoritmo se propone implementar la medición sistémica de la PCT con umbrales predefinidos y el análisis estratificado por edad, priorizando la toma de la muestra en los subgrupos de mayor riesgo. Esta estandarización permitirá estimar su rendimiento diagnóstico real en nuestro entorno y, así, superar la limitación de datos faltantes observada en la cohorte, sobrellevando la limitación de los datos faltantes que pudo enmarcar su utilidad en esta cohorte.

Para el aporte nacional y regional que busca este trabajo se propone: 1) un nuevo algoritmo diagnóstico simplificado para el manejo inicial del lactante febril 21-90 días con fiebre sin foco tomando en cuenta el uso de biomarcadores, los criterios de alto y bajo riesgo, el seguimiento ambulatorio de bajo riesgo, y los costos y beneficios de la toma de las pruebas. La difusión y capacitación del personal de SEM en el uso del algoritmo es esencial para su adopción efectiva (ver anexo 1, figura 3); y, 2) desarrollar un registro prospectivo multicéntrico en coordinación con RIDEPLA, de modo que nuestros resultados aporten datos latinoamericanos para el desarrollo de evidencia científica local.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Manuel D, Bilkis D, Vásquez M, Favre CG, Vasicek M, Díaz S, et al. Estudio multicéntrico de la urgencia pediátrica. *Arch Argent Pediatr*. 2006;104.
2. Straface RT. El niño febril de 1 a 24 meses de edad. *Arch Argent Pediatr*. 2001;99.
3. Ishmine P. Risk stratification and management of the febrile young child. *Emerg Med Clin North Am*. 2013;31:601–26.
4. Noorbakhsh KA, Ramgopal S, Rixe NS, Dunnick J, Smith KJ. Risk-stratification in febrile infants 29 to 60 days old: a cost-effectiveness analysis. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):79.
5. Kuppermann N, Dayan PS, Levine DA, Vitale M, Tzimenatos L, Tunik MG, et al.; Febrile Infant Working Group of the Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). A clinical prediction rule to identify febrile infants 60 days and younger at low risk for serious bacterial infections. *JAMA Pediatr*. 2019;173(4):342–51.
6. Coyle C, Brock G, Wallihan R, Leonard JC. Cost analysis of emergency department criteria for evaluation of febrile infants ages 29 to 90 days. *J Pediatr*. 2021;231:94–101.e2.
7. Soares PL. Use of biomarkers in pediatric sepsis: literature review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016;28(4):472–82.
8. Waterfield T. Diagnostic test accuracy of point-of-care procalcitonin to diagnose serious bacterial infections in children. *BMC Pediatr*. 2020;20:487.
9. van der Weijden BM, Janssen SWCM, van der Weide MC, Cornelisse-van Vugt RJPM, ten Tusscher GW, Lutterman CAM, et al. Safety and effectiveness of the early-onset sepsis calculator to reduce antibiotic exposure in at-risk newborns: a cluster-randomised controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2025;87:103419.
10. Gomez B, Hernandez-Bou S, Garcia-Garcia JJ, Mintegi S. Bacteremia in previously healthy children in emergency departments: clinical and microbiological characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(3):453–60.
11. Biond E, Evans R, Mischler M, Bendel-Stenzel M, Horstmann S, Lee V, et al. Epidemiology of bacteremia in febrile infants in the United States. *Pediatrics*. 2013;132(6):990–6.
12. Mischler M, Ryan MS, Leyenaar JAK, Markowsky A, Seppa M, Wood K, et al. Epidemiology of bacteremia in previously healthy febrile infants: a follow-up study. *Hosp Pediatr*. 2015;5(6):293–300.
13. de la Torre M, de Lucas N, Velasco R, Gómez B, Mintegi S. Aetiology and outcomes of potentially serious infections in febrile infants less than 3 months old. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2017;87(1):42–9.
14. Pantell RH, Roberts KB, Adams WG, et al. Clinical practice guideline: evaluation and management of well-appearing febrile infants 8 to 60 days old. *Pediatrics*. 2021;148(2):e2021052228.
15. Leazer RC. Evaluation and management of young febrile infants: An overview of the new AAP guideline. *Pediatr Rev*. 2023;44(3):127–138. doi:10.1542/pir.2022-005624.

16. Lanziotti VS, Póvoa P, Soares M, Silva JRL, Barbosa AP, Salluh JIF. Use of biomarkers in pediatric sepsis: literature review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016;28(4):472–482. doi:10.5935/0103-507X.20160080.
17. Sutiman N, Khoo ZX, Ong GYK, Piragasam R, Chong SL. Validation and comparison of the PECARN rule, Step-by-Step approach and Lab-score for predicting serious and invasive bacterial infections in young febrile infants. *Ann Acad Med Singap*. 2022.
18. Sanders S, Barnett A, Correa-Velez I, Coulthard M, Doust J. Systematic review of the diagnostic accuracy of C-reactive protein to detect bacterial infection in nonhospitalized infants and children with fever. *J Pediatr*. 2008;153(4):570–4.
19. Norman-Bruce H, Umana E, Mills C, Mitchell H, McFetridge L, McCleary D, et al. Diagnostic test accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for predicting invasive and serious bacterial infections in young febrile infants: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2024;8(5):358–68. doi:10.1016/S2352-4642(24)00021-X.
20. Yo CH, Hsieh PS, Lee SH, Wu JY, Chang SS, Tasi KC, et al. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2012;60(5):591–600. doi:10.1016/j.annemergmed.2012.05.027.
21. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(8):672–7.
22. Nijman RG, Moll HA, Smit FJ, Gervaix A, Weerkamp F, Vergouwe Y, et al. C-reactive protein, procalcitonin and the lab-score for detecting serious bacterial infections in febrile children at the emergency department: a prospective observational study. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(11):e273–9. doi:10.1097/INF.0000000000000466.
23. Bomela HN, Ballot DE, Cory BJ, Cooper PA. Use of C-reactive protein to guide duration of empiric antibiotic therapy in suspected early neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(6):531–5. doi:10.1097/00006454-200006000-00008.
24. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*. 2012;102(1):25–36. doi:10.1159/000336629.
25. Ramgopal S, Janofsky S, Zuckerbraun NS, Ramilo O, Mahajan P, Kuppermann N, et al. Risk of serious bacterial infection in infants aged  $\leq 60$  days presenting to emergency departments with a history of fever only. *J Pediatr*. 2019;204:191–5.
26. England JT, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Use of serum procalcitonin in evaluation of febrile infants: a meta-analysis of 2317 patients. *J Emerg Med*. 2014;47(6):682–688. doi:10.1016/j.jemermed.2014.07.034.
27. Henry BM, Roy J, Ramakrishnan PK, Vikse J, Tomaszewski KA, Walocha JA. Procalcitonin as a serum biomarker for differentiation of bacterial meningitis from viral meningitis in children:

evidence from a meta-analysis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(8):749–64. doi:10.1177/0009922815606414.

28. Hu L, Shi Q, Shi M, Liu R, Wang C. Diagnostic value of PCT and CRP for detecting serious bacterial infections in patients with fever of unknown origin: a systematic review and meta-analysis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017;25(8):e61–e69. doi:10.1097/PAI.0000000000000552.

29. Gomez B, Mintegui S. Validation of the “Step-by-Step” approach in the management of young febrile infants. *Pediatrics*. 2016;138(2):e20154381.

30. Aronson PL, Shabanova V, Shapiro ED, Wng ME, Nigrovic LE, Pruitt CM, et al. A prediction model to identify febrile infants <60 days at low risk of invasive bacterial infection. *Pediatrics*. 2019;144(1):e20183604.

31. Yaeger JP, Richfield C, Schiller E, Oh Y, Pereira BMC, Shabangu T, et al. Performance of AAP clinical practice guideline for febrile infants at one pediatric hospital. *Hosp Pediatr*. 2023;13(3):e47–e50. doi:10.1542/hpeds.2022-006820.

32. Tesis de graduación posgrado de Pediatría. Dr. Fidel Mackenzie. Infección por SARS-CoV-2 en menores de 90 días. Universidad de Costa Rica; tesis no publicada.

33. Tesis de graduación posgrado de Pediatría. Dra. Fabiola Hidalgo. Reconocimiento y manejo del shock séptico pediátrico en el Servicio de Emergencias del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” del 01 de diciembre de 2019 al 30 de setiembre de 2021. Universidad de Costa Rica; tesis no publicada.

34. Adragna M, Exeni A. Comité de Nefrología (2011–2013). Nuevas recomendaciones frente a las actuales controversias en infección urinaria. *Arch Argent Pediatr*. 2015.

35. Bonilla L, Gomez B, Pintos C, Benito J, Mintegi S. Prevalence of bacterial infection in febrile infant 61–90 days old compared with younger infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(12):1163–7.

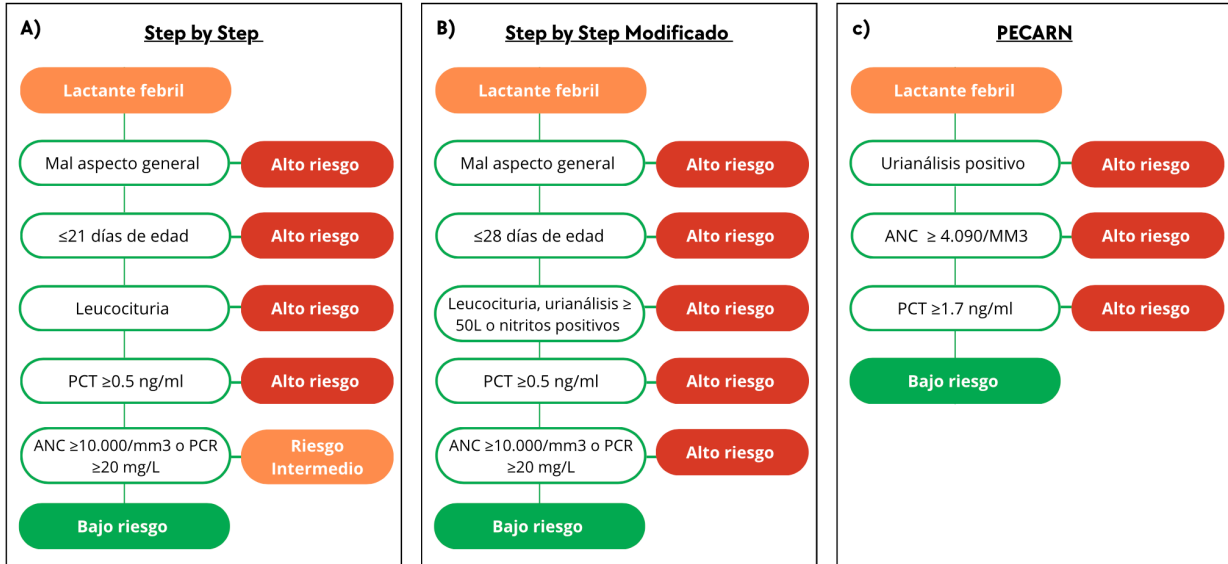
36. Torregosa C. Factores asociados a riesgo de infección bacteriana grave en niños bajo 24 meses de edad, internados por fiebre sin foco aparente. *Rev Chil Infect*. 2010;27(4):308–14.

37. Ruiz BA, Yankova LC, McDaniel CE, Kerns E, Shine A, Aronson PL, et al. Inflammatory markers and invasive bacterial infection in febrile infants with positive urinalyses. *Pediatrics*. 2025;155(6):e2025071109. doi:10.1542/peds.2025-071109.

# ANEXOS

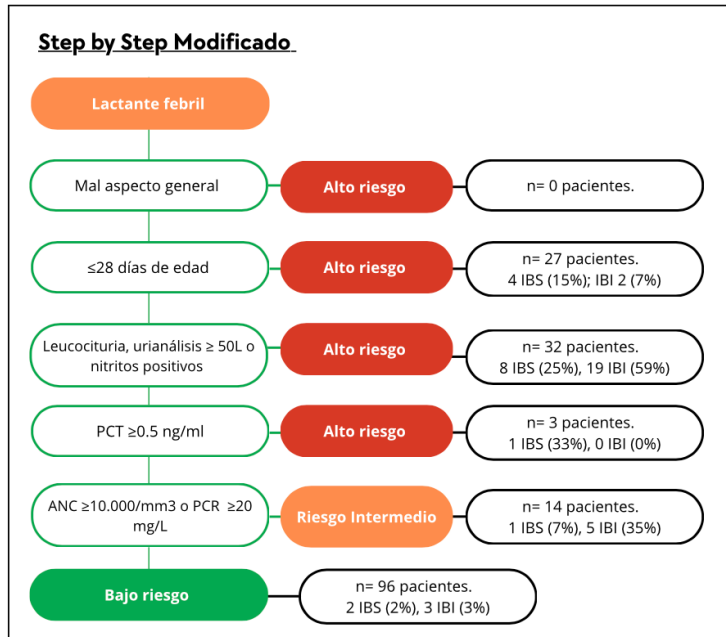
## ANEXO 1. FIGURAS

Figura 1. Estratificación del riesgo de lactantes febriles según: A) Step-by-Step, B) Step-by-Step modificado, C) PECARN.



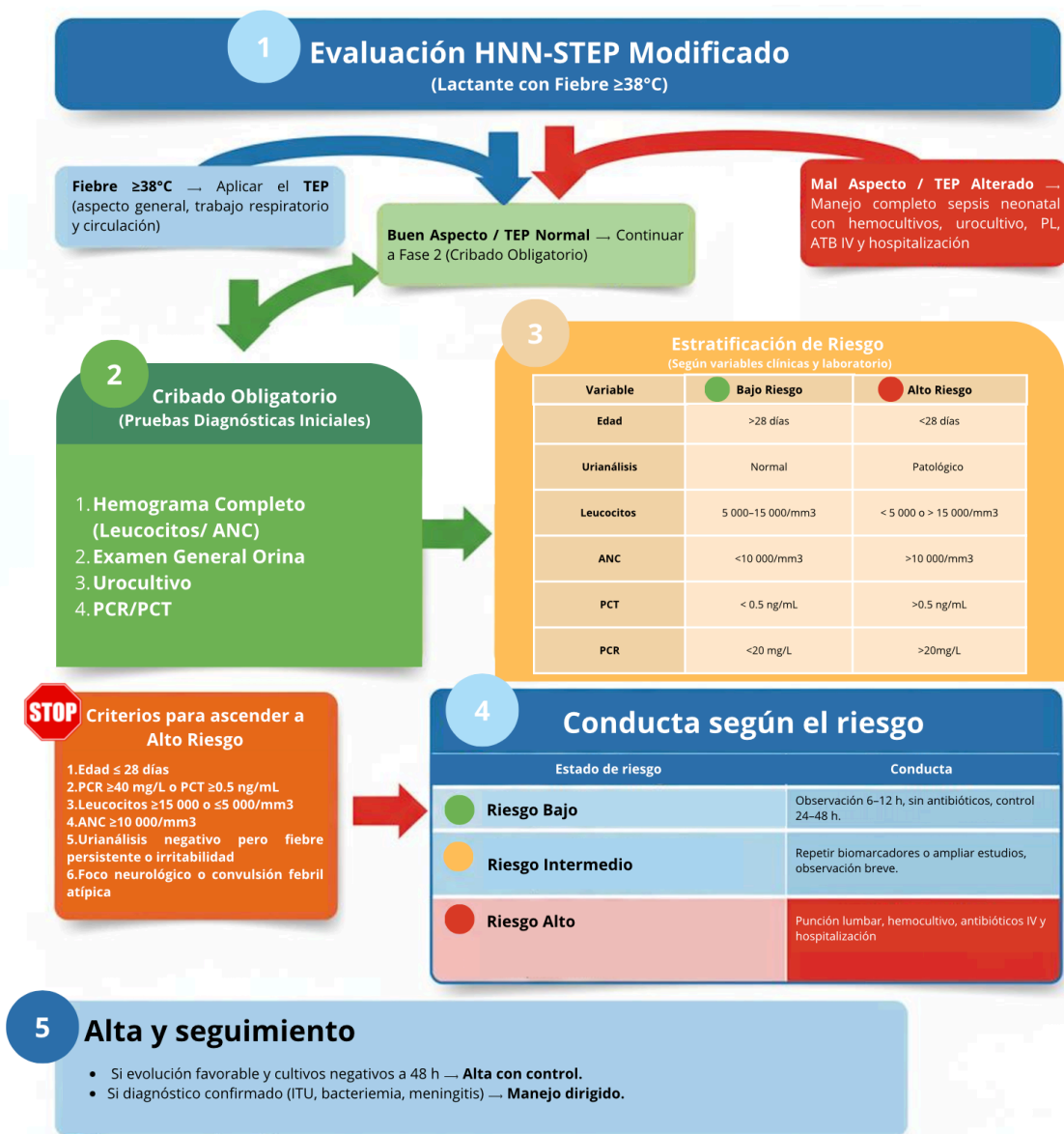
Fuente: Adaptada de Sutiman N, Khoo ZX, Ong GYK, Piragasam R, Chong SL. Validation and comparison of the PECARN rule, Step-by-Step approach and Lab-score for predicting serious and invasive bacterial infections in young febrile infants. Ann Acad Med Singap. 2022 Oct;51(10):595-604.

**Figura 2. Aplicación Step-by-Step modificado en la cohorte de estudio.**



**Fuente:** Adaptada de Sutiman N, Khoo ZX, Ong GYK, Piragasam R, Chong SL. Validation and comparison of the PECARN rule, Step-by-Step approach and Lab-score for predicting serious and invasive bacterial infections in young febrile infants. *Ann Acad Med Singap.* 2022 Oct;51(10):595-604.

**Figura. 3. Algoritmo simplificado para el manejo del lactante febril: HNN-STEP modificado**



Fuente: Elaboración propia

Información tomada de Ishmine P. Risk stratification and management of the febrile young child. Emerg Med Clin North Am. 2013;31:601-26. Sutiman N, Khoo ZX, Ong GYK, Piragasam R, Chong SL; y Validation and comparison of the PECARN rule, Step-by-Step approach and Lab-score for predicting serious and invasive bacterial infections in young febrile infants. Ann Acad Med Singap. 2022.

## ANEXO 2. TABLAS DE RESULTADOS

**Tabla 1. Características demográficas y clínicas en lactantes 21-90 días con fiebre sin foco.**

Tabla 1. Características demográficas y clínicas en lactantes 21-90 días con fiebre sin foco	
Variable	Total (n=172)
<b>Características demográficas</b>	
Sexo masculino, n (%)	105 (61.8%)
Edad (días), mediana (RIC)	46 (33-62)
Peso (kg), mediana (RIC)	4.7 (4.2-5.5)
Sin comorbilidades, n (%)	167 (98.2%)
Esquema vacunal completo para la edad, n (%)	170 (100%)
<b>Características clínicas al ingreso</b>	
TEP normal, n (%)	170 (100%)
Temp máxima (°C), mediana (RIC)	38.3 (38-38.8)
FC (lpm), mediana (RIC)	164 (145-182)
SatO2 (%), mediana (RIC)	98 (96-99)
<b>Síntomas asociados referidos</b>	
Sin síntomas, n (%)	131 (77.6%)
Irritabilidad, n (%)	65 (38.2%)
Síntomas respiratorios	64 (37.6%)
Vómitos, n (%)	31 (18.2%)
Rechazo a la toma, n (%)	22 (13.0%)
Síntomas digestivos, n (%)	17 (10.0%)
Síntomas neurológicos, n (%)	1 (0.59%)
Otros síntomas, n (%)	8 (4.7%)
Abreviaciones: FC frecuencia cardiaca, TEP triángulo de evaluación pediátrica, Temp temperatura, RIC rango intercuartil.	

**Fuente:** Elaboración propia

**Tabla 2. Analíticas en lactantes 21-90 días con fiebre que consultaron al SEM pediátricas.**

Tabla 2. Analíticas en lactantes 21-90 días con fiebre que consultaron al SEM pediátricas	
Variable	Total (n=172)
<b>Laboratorios realizados</b>	
Hemograma, n (%)	169 (99.4%)
Leucocitos (×109/L), mediana, (RIC)	9.1 (6.4-13.2)
Neutrófilos (×109/L), mediana, (RIC)	2.6 (1.6-5.4)
Plaquetas (×109/L), mediana, (RIC)	347 (274-426)
PCR, media (DS)	20 (39.0)
PCT, media (DS)	0.1 (1.3)
Hemocultivos, n (%)	88 (51.7)
EGO, n (%)	155 (91.1)
Urocultivo, n (%)	118 (69.4)
LCR, n (%)	60 (35.3)
Panel respiratorio, n (%)	72 (42.3)
Abreviaciones: PCR proteína C reactiva, PCT procalcitonina, EGO examen general de orina, LCR líquido cefalorraquídeo.	

**Fuente: Elaboración propia**

**Tabla 3. Infección en el lactante 21-90 días con fiebre que consultaron al SEM.**

<b>Tabla 3. Infección en el lactantes 21-90 días con fiebre que consultaron al SEM</b>		
	<b>Total (n= 172)</b>	<b>Positivos (n= 84)</b>
<b>IBI</b>		
Bacteremia, n (%)	88 (51.8)	11 (6.47)
Meningitis, n (%)	60 (35.3)	5 (2.94)
<b>IBS</b>		
ITU, n (%)	118 (69.4)	36 (21.1)
<b>Infecciones menores</b>		
Infección respiratoria, n (%)	72 (42.3)	32 (18.82)
Abreviaciones: IBI Infección bacteriana invasiva, IBS Infección bacteriana severa, ITU infección tracto urinario		

**Fuente: Elaboración propia**

**Tabla 4. Prevalencia de infección por edad.**

Tabla 4. Prevalencia de infección por edad			
	ITU (n= 36)	Bacteriemia (n=11)	Meningitis bacteriana (n= 5)
21-28 días n, (%)	4 (11%)	2 (18%)	1 (20%)
29-60 días n, (%)	17 (47%)	6 (54%)	4 (80%)
61-90 días n, (%)	15 (41%)	3 (27%)	0 (0%)

Abreviaciones: ITU infección tracto urinario

**Fuente: Elaboración propia**

**Tabla 5. Etiología de infección bacteriana en lactantes 21-90 días con fiebre que consultaron al SEM pediátricas.**

Tabla 5. Etiología de infección bacteriana en lactantes 21-90 días con fiebre que consultaron al SEM pediátricas			
	Bacteriemia	ITU	Meningitis bacteriana
<i>E Coli</i> , n (%)	6 (3.53)	30 (17.65)	2 (1.18)
<i>Klebsiella</i> , n (%)	2 (1.18)	5 (2.94)	-
Otro coco positivo, n (%)	3 (1.7)	-	1 (0.59)
<i>Gardnerella vaginalis</i> , n (%)	-	1 (0.59)	-
Total	11	36	3
Abreviaciones: ITU infección tracto urinario, SEM servicio de emergencias			

**Fuente: Elaboración propia**

**Tabla 6. Aislamiento viral en lactantes 21-90 días con fiebre que consultaron al SEM pediátricas.**

Tabla 6. Aislamiento viral en lactantes 21-90 días con fiebre que consultaron al SEM pediátricas	
LCR	Total (n= 5)
Enterovirus, n (%)	2 (1.18)
Panel respiratorio	Total (n = 32)
VRS, n (%)	3 (1.76)
Adenovirus, n (%)	1 (0.59)
Parainfluenza 3, n (%)	1 (0.59)
Influenza A, n (%)	1 (0.59)
Metaneumovirus, n (%)	4 (2.35)
H influenza, n (%)	1 (0.59)
Rhinovirus, n (%)	5 (2.94)
SARSCOV2, n (%)	20 (11.7)
Abreviaciones: SEM servicio de emergencias, LCR líquido cefalorraquídeo	

**Fuente: Elaboración propia**

**Tabla 7. Evolución clínica y desenlaces hospitalarios en lactantes 21-90 días con fiebre que consultaron al SEM pediátricas.**

<b>Tabla 7. Evolución clínica y desenlaces hospitalarios en lactantes 21-90 días con fiebre que consultaron al SEM pediátricas</b>	
<b>Variable</b>	<b>Total (n=170)</b>
EH (días), mediana (RIC)	1.5 (1-3)
Hospitalización, n (%)	73 (43.0%)
Uso de ATB, n (%)	84 (49.4%)
ATB betalactámico + aminoglucósido n (%)	54 (31.7%)
Antibióticos betalactámico + cefalosporina, n (%)	10 (5.8%)
Ingreso a UCI, n (%)	2 (1.2%)
VMA n (%)	2 (1.2%)
Fallecimiento intrahospitalario, n (%)	0 (0%)
Abreviaciones: EH estancia hospitalaria, ATB antibióticos, UCI unidad de cuidados intensivos, VMA ventilación mecánica asistida, SEM servicio de emergencias	

**Fuente: Elaboración propia**

**Tabla 8. Análisis univariado de las características demográficas en lactantes 21-90 días con IBS/IBI.**

Tabla 8. Análisis univariado de las características demográficas en lactantes 21-90 días con IBS/IBI				
Variable	IBS/IBI (n= 39)	Sin IBS/IBI (n= 131)	OR (IC 95%)	Valor P
<b>VARIABLES CUALITATIVAS</b>				
Sexo masculino, n	26	79	1.31 (0.58-3.05)	0.4730
Sin comorbilidades, n	37	130	0.14 (0.00-2.84)	0.0692
<b>VARIABLES CUANTITATIVAS</b>				
Edad (días), media (DS)	53 (17)	48 (20)	-	0.1234
Peso (kg), media (DS)	5.31 (1.02)	4.68 (0.85)	-	0.0002
Temp máxima (C), media (DS)	38.3 (0.44)	38.4 (0.50)	-	0.3939
Abreviaciones: OR odds ratio, IC 95% intervalo de confianza 95%, IBS infección bacteriana severa, IBI infección bacteriana invasiva				

**Fuente: Elaboración propia**

**Tabla 9. Análisis univariado de las características clínicas y analíticas en lactantes 21-90 días con IBS/IBI.**

<b>Tabla 9. Análisis univariable características clínicas y analíticas en lactantes 21-90 días con IBS/IBI</b>				
<b>Variable</b>	<b>IBS/IBI (n= 39)</b>	<b>Sin IBS/IBI (n= 131)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Síntomas asociados referidos</b>				
Síntomas respiratorios, n	3	36	10.4 (3.0-55.09)	0.0000
Síntomas digestivos, n	6	33	0.50 (0.15-1.79)	0.2016
Irritabilidad, n	16	23	0.85 (0.39-1.92)	0.6829
Vómitos, n	6	33	1.29 (0.46-4.19)	0.5994
<b>Laboratorios realizados</b>				
Leucocitos (×10 <sup>9</sup> /L), media (DS)	13.0 (6.0)	9.2 (4.5)	-	0.0000
Neutrófilos (×10 <sup>9</sup> /L), media (DS)	6.8 (3.4)	2.9 (2.4)	-	0.0000
Plaquetas (×10 <sup>9</sup> /L), media (DS)	372 (120)	350 (135)	-	0.3424
PCT, media (DS)	0.57 (2.8)	0.45 (0.22)	-	0.0344
PCR, media (DS)	61.3 (52.3)	7.8 (22.7)	-	0.0000
Panel respiratorio, n	22	76	1.06 (0.48-2.33)	0.8587
Abreviaciones: RR odds ratio, IC 95% intervalo de confianza 95%, IBS infección bacteriana severa, IBI infección bacteriana invasiva				

**Fuente: Elaboración propia**

### ANEXO 3. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**Prevalencia de IBS/IBI en niños entre los 21 y 90 días de edad que consultaron al servicio de emergencia del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera” por cuadro febril sin foco clínico aparente durante los años 2018, 2019 y 2021**

Criterios de inclusión: ¿Cumple criterios de inclusión? (Para ser legible todas las opciones deben ser contestadas con “sí”).	
• RNT (37-42 semanas de gestación).	O Sí O No
• Edad cronológica entre 21-90 de vida inclusive.	O Sí O No
• Consulta al servicio de emergencia por fiebre sin foco clínico evidente durante los años 2018, 2019, 2021 y 2022.	O Sí O No
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Fiebre: al menos un registro medido con termómetro, constatado o referido, mayor o igual a 38 ° C de temperatura axilar. Se considerará fiebre cuando en el registro electrónico figure la medición por enfermería o por el médico o los cuidadores hayan referido medición con termómetro en el hogar.</i></li> <li>○ <i>Fiebre sin foco: según los datos de la historia clínica el médico caracteriza el cuadro como fiebre sin foco o luego de completar la anamnesis y el examen físico no se logra identificar el origen de la fiebre y no figura otro foco de infección en las primeras 6 horas.</i></li> </ul>	
• Buena apariencia definida por el triángulo de evaluación pediátrica normal.	O Sí O No
Criterios de exclusión: En caso de ser excluido, selección el/los criterios (Pasar ser legible todas las opciones deben ser contestadas con “no”).	
<ul style="list-style-type: none"> <li>O Antecedentes perinatales de relevancia: serologías maternas positivas para HIV y/o infección materna por herpes genital y/o hisopado positivo para SGB.</li> <li>O Cardiopatía.</li> <li>O Neumopatía.</li> <li>O Malformaciones mayores (digestiva, sistema nervioso central).</li> <li>O Nefropatía.</li> <li>O Uropatía.</li> <li>O Hepatopatía.</li> <li>O Inmunodeficiencia primaria o adquirida.</li> <li>O Enfermedades congénitas del metabolismo.</li> <li>O Endocrinopatía.</li> <li>O Enfermedades que alteran la barrera cutáneo mucosa.</li> <li>O Displasias esqueléticas.</li> <li>O Internaciones en los 15 días previos a la consulta.</li> <li>O Uso de antibioticoterapia los últimos 15 días.</li> <li>O Derivación a otro centro dentro de las primeras 48 hrs a su ingreso.</li> <li>O Otro.</li> </ul>	

Datos demográficos	
Edad (días)	
Sexo <i>Marque solo una opción</i>	<input type="radio"/> Masculino. <input type="radio"/> Femenina.
Cobertura vacunal <i>Seleccione todas las que correspondan</i>	<input type="radio"/> BCG <input type="radio"/> Hepatitis B <input type="radio"/> Neumococo <input type="radio"/> DPT-Hb <input type="radio"/> Antipolio <input type="radio"/> Meningococo <input type="radio"/> Sin registro
Peso (gramos)	
Temperatura <i>Seleccione todas las que correspondan</i>	<input type="radio"/> Axilar <input type="radio"/> Rectal <input type="radio"/> Otro <input type="radio"/> No registra <input type="radio"/> No refiere medición ni cuantía.
Temperatura (grados Celsius)	
Fiebre previo a la consulta (en horas)	
Recuento de glóbulos blancos (n/mm <sup>3</sup> )	
Recuento absoluto de neutrófilos (n/mm <sup>3</sup> )	
PCR (mg/L)	
Procalcitonina (ng/ml)	
Hemocultivo <i>Marque solo una opción</i>	<input type="radio"/> Positivo <input type="radio"/> Negativo <input type="radio"/> Contaminado
Rescate microbiológico (En caso de hemocultivo positivo) <i>Seleccione todas las que correspondan</i>	<input type="radio"/> SAMR <input type="radio"/> SAMS <input type="radio"/> SCNMR <input type="radio"/> SCNMS <input type="radio"/> S. Pyogenes <input type="radio"/> Pneumococo <input type="radio"/> Otro coco positivo <input type="radio"/> Meningococo <input type="radio"/> E Coli <input type="radio"/> Pseudomona <input type="radio"/> Klebsiella <input type="radio"/> Otro BGN <input type="radio"/> Hongos <input type="radio"/> Otro
Sedimento urinario <i>Marque solo una opción</i>	<input type="radio"/> Normal <input type="radio"/> Patológico <input type="radio"/> No se realizó

<p>En caso de sedimento urinario patológico: detallar <i>Seleccione todas las que correspondan</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Esteresa leucocitaria positiva <input type="checkbox"/> Nitritos positivos <input type="checkbox"/> Leucocituria (&gt;/= 5 por campo) <input type="checkbox"/> Gérmenes</p>
<p>Urocultivo <i>Marque solo una opción</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Contaminado <input type="checkbox"/> No se realizó</p>
<p>Rescate microbiológico (En caso de urocultivo positivo) <i>Seleccione todas las que correspondan</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SAMR <input type="checkbox"/> SAMS <input type="checkbox"/> SCNMR <input type="checkbox"/> SCNMS <input type="checkbox"/> S. Pyogenes <input type="checkbox"/> Pneumococo <input type="checkbox"/> Otro coco positivo <input type="checkbox"/> Meningococo <input type="checkbox"/> E Coli <input type="checkbox"/> Pseudomona <input type="checkbox"/> Klebsiella <input type="checkbox"/> Otro BGN <input type="checkbox"/> Hongos <input type="checkbox"/> Otro</p>
<p>Citoquímica de LCR <i>Marque solo una opción</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Patológico <input type="checkbox"/> Traumático <input type="checkbox"/> No se realizó</p>
<p>Citoquímica de LCR patológico <i>Seleccione todas las que correspondan</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Hipogluorraquia <input type="checkbox"/> Hiperproteorraquia <input type="checkbox"/> Células mayor o igual a 10/mm<sup>3</sup> <input type="checkbox"/> Directo positivo</p>
<p>Cultivo LCR <i>Marque solo una opción</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Contaminado <input type="checkbox"/> No se realizó</p>
<p>Rescate microbiológico (En caso de LCR positivo) <i>Seleccione todas las que correspondan</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SAMR <input type="checkbox"/> SAMS <input type="checkbox"/> SCNMR <input type="checkbox"/> SCNMS <input type="checkbox"/> S. Pyogenes <input type="checkbox"/> Pneumococo <input type="checkbox"/> Otro coco positivo <input type="checkbox"/> Meningococo <input type="checkbox"/> E Coli <input type="checkbox"/> Pseudomona <input type="checkbox"/> Klebsiella <input type="checkbox"/> Otro BGN <input type="checkbox"/> Hongos <input type="checkbox"/> Otro</p>

Materia fecal <i>Marque solo una opción</i>	<input type="radio"/> Positivo <input type="radio"/> Negativo <input type="radio"/> No se realizó
Materia fecal <i>Seleccione todas las que correspondan</i>	<input type="radio"/> Shigella <input type="radio"/> Yersina <input type="radio"/> Salmonella <input type="radio"/> Campilobacter <input type="radio"/> E. Coli <input type="radio"/> Clostridium <input type="radio"/> Adenovirus <input type="radio"/> Rotavirus <input type="radio"/> Otros
¿Se realizó estudio virológico de secreciones nasofaríngeas? <i>Marque solo una opción</i>	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No
El estudio virológico de secreciones nasofaríngeas resultó <i>Marque solo una opción</i>	<input type="radio"/> Positivo <input type="radio"/> Negativo
Resultado de secreciones respiratorias positivo para: <i>Seleccione todas las que correspondan</i>	<input type="radio"/> VRS <input type="radio"/> Adenovirus <input type="radio"/> Parainfluenza 1 <input type="radio"/> Parainfluenza 2 <input type="radio"/> Parainfluenza 3 <input type="radio"/> Influenza A <input type="radio"/> Influenza B <input type="radio"/> Mycoplasma <input type="radio"/> Metaneumovirus <input type="radio"/> Otro
Días de estancia hospitalaria (días)	
Administración de antibióticos <i>Marque solo una opción</i>	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No
¿Cuál? <i>Seleccione todas las que correspondan</i>	<input type="radio"/> Ceftriaxona, <input type="radio"/> Cefuroxima <input type="radio"/> Cefalotina <input type="radio"/> Ampicilina <input type="radio"/> Gentamicina <input type="radio"/> Vancomicina <input type="radio"/> Piperacilina tazobactam <input type="radio"/> Meropenem <input type="radio"/> Otro
Requerimiento de UCI o UCIN dentro de las primeras 48hrs <i>Marque solo una opción</i>	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No
Requerimiento de VMA dentro de las primeras 48hrs <i>Marque solo una opción</i>	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No

Requerimiento de vasoactivos dentro de las primeras 48hrs <i>Marque solo una opción</i>	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No
Muerte <i>Marque solo una opción</i>	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No
La muerte se produjo a causa de <i>Marque solo una opción</i>	<input type="radio"/> Enfermedad <input type="radio"/> Complicación del proceso de atención.