



ORIGINAL

Etiología y evolución de las infecciones potencialmente graves en lactantes menores de 3 meses febriles[☆]



Mercedes de la Torre^{a,*}, Nieves de Lucas^b, Roberto Velasco^c, Borja Gómez^d, Santiago Mintegi^d y Grupo para el estudio del lactante febril de la Red de investigación de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (RISeuP-SPERG)

^a Servicio de Urgencias, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

^b Servicio de Asistencia Municipal de Urgencia y Rescate, Madrid, España

^c Servicio de Urgencias Pediátricas, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

^d Servicio de Urgencias Pediátricas, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España

Recibido el 18 de abril de 2016; aceptado el 15 de julio de 2016

Disponible en Internet el 16 de agosto de 2016

PALABRAS CLAVE

Fiebre sin foco;
Bacteriemia;
Infección bacteriana potencialmente grave;
Cultivo de orina;
Hemocultivo;
Cultivo de líquido cefalorraquídeo

Resumen

Introducción: Estudios recientes han demostrado cambios en la etiología de las infecciones bacterianas potencialmente graves en lactantes menores de 3 meses de vida con fiebre. El objetivo es describir la microbiología y la evolución de estas infecciones en nuestro entorno.

Material y métodos: Subanálisis de un estudio prospectivo y multicéntrico sobre lactantes febriles con menos de 3 meses de edad que consultaron desde el 1 de octubre del 2011 hasta el 30 de septiembre del 2013 en los servicios de urgencias de 19 hospitales infantiles españoles de la Red de investigación de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría/Spanish Pediatric Emergency Research Group (RISeuP/SPERG).

Resultados: Se incluyó a 3.401 lactantes menores de 91 días de vida con fiebre sin foco. Hubo 896 cultivos positivos: 766 urocultivos (85,5%), 100 hemocultivos (11,2%), 18 cultivos de líquido cefalorraquídeo (2%), 10 coprocultivos y 2 cultivos umbilicales. Fueron diagnosticados de una infección bacteriana potencialmente grave 784 niños (23%), de los cuales 107 (3,1%) tenían una infección invasora.

Escherichia coli (*E. coli*) fue la bacteria más frecuente de urocultivos (628; 82%), hemocultivos (46; 46%) y cultivos de líquido cefalorraquídeo (7; 38,9%) seguido por *Streptococcus agalactiae*, que fue aislado en 24 (24%) hemocultivos y 3 (16,7%) cultivos de líquido cefalorraquídeo. Solo hubo 2 infecciones producidas por *Listeria monocytogenes*. Fallecieron 4 niños y 7 desarrollaron complicaciones graves.

[☆] Presentaciones previas: 19.^o Reunión de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Sabadell, 3, 4 y 5 de abril del 2014; 9.^o European Congress on Emergency Medicine EUSEM. Amsterdam, 28 de septiembre-1 de octubre del 2014.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mtorrespi@ono.com (M. de la Torre).

KEYWORDS

Fever without source;
Bacteraemia;
Serious bacterial
infection;
Urine culture;
Blood culture;
Cerebrospinal fluid
culture

Conclusiones: *E. coli* fue la bacteria más frecuente en urocultivos, hemocultivos y cultivos de líquido cefalorraquídeo de los lactantes con menos de 3 meses de vida y fiebre sin foco, incluso entre los neonatos.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Aetiology and outcomes of potentially serious infections in febrile infants less than 3 months old

Abstract

Background: Recent studies have shown changes in the aetiology of serious bacterial infections in febrile infants ≤ 90 days of age. The aim of this study was to describe the current microbiology and outcomes of these infections in Spain.

Material and methods: Sub-analysis of a prospective multicentre study focusing on febrile infants of less than 91 days of life, admitted between October 2011 and September 2013 to Emergency Departments of 19 Spanish hospitals, members of the Spanish Paediatric Emergency Research Group of the Spanish Society of Paediatric Emergencies (RISeuP/SPERG).

Results: The analysis included 3,401 febrile infants ≤ 90 days of age with fever without source. There were 896 positive cultures: 766 urine (85.5%), 100 blood (11.2%), 18 cerebrospinal fluid (2%), 10 stool, and 2 umbilical cultures. Among the 3,401 infants included, 784 (23%) were diagnosed with a serious bacterial infection, and 107 of them (3.1%) with an invasive infection.

E. coli was the most common pathogen isolated from urine (628; 82%), blood (46; 46%), and cerebrospinal fluid cultures (7; 38.9%), followed by *S. agalactiae* that was isolated from 24 (24%) blood cultures and 3 (16.7%) cerebrospinal fluid cultures. There were only 2 *L. monocytogenes* infections. Four children died, and seven had severe complications.

Conclusions: Among infants ≤ 90 days of age with fever without source, *E. coli* was the most common pathogen isolated from urine, blood, and cerebrospinal fluid cultures.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las infecciones bacterianas potencialmente graves (IBPG) son más frecuentes en los lactantes menores de 3 meses de vida con fiebre, asocian peor pronóstico y tienen distinta etiología que en los niños mayores de esta edad. *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*) (clásicamente, el primer responsable de las bacteriemias y meningitis de estos niños), los bacilos gramnegativos, sobre todo *Escherichia coli* [*E. coli*], *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) y los enterococos son característicos de las IBPG en este grupo de edad. Con la excepción de *E. coli*, que continúa siendo el agente etiológico más frecuente de las infecciones urinarias durante toda la infancia, son microorganismos poco prevalentes en niños mayores de esta edad¹⁻⁷. Todo ello justifica que la atención de los lactantes febriles con menos de 3 meses de vida incluya siempre la realización de pruebas complementarias y el ingreso con tratamiento antibiótico (ampicilina y un aminoglucósido o una cefalosporina de tercera generación para cubrir las bacterias anteriormente descritas) de todos aquellos con criterios de alto riesgo⁶⁻⁹.

Un estudio de los lactantes febriles con menos de 3 meses de vida, atendidos a lo largo de 5 años en un servicio de urgencias de nuestro entorno, describió cambios en la etiología de la bacteriemia; *E. coli* fue el patógeno más

frecuente y no hubo ninguna *L. monocytogenes*¹⁰. Recientes estudios en EE. UU. también han demostrado que la incidencia de bacteriemia y meningitis por *S. agalactiae* está descendiendo provocando que, en la actualidad, *E. coli* sea el agente etiológico más frecuente no solo de las infecciones urinarias, sino también de las bacteriemias y de las meningitis de los lactantes con menos de 3 meses de edad¹¹⁻¹⁴.

El objetivo principal de este estudio es describir la microbiología y la evolución de los lactantes menores de 91 días de edad con fiebre sin foco (FSF) diagnosticados de una IBPG en España.

Material y métodos

Se trata de un subanálisis realizado a partir de un estudio prospectivo y multicéntrico llevado a cabo desde el 1 de octubre del 2011 hasta el 30 de septiembre del 2013 en 19 hospitales infantiles españoles de 8 comunidades autónomas (tabla 1) pertenecientes al «Grupo para el estudio del Lactante febril» de la Red de investigación de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría/Spanish Pediatric Emergency Research Group (RISeuP/SPERG.)

Para ser incluidos en el estudio los lactantes menores de 91 días de edad debían cumplir todos los siguientes requisitos: consultar por FSF, disponer de los resultados de

Tabla 1 Hospitales participantes y número de pacientes incluidos

Comunidad autónoma	Hospitales	N.º pacientes incluidos
Andalucía	H. Virgen de las Nieves de Granada	242
	H. Carlos Haya de Málaga	440
Asturias	H. de Cabueñes de Gijón	38
Castilla y León	H. Río Hortega de Valladolid	162
Castilla-La Mancha	H. Virgen de la Salud de Toledo	144
Cataluña	H. Vall d'Hebron de Barcelona	188
	Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell	84
	H. de Nens de Barcelona	105
	H. Arnau de Vilanova de Lleida	141
Euskadi	H. Cruces de Bilbao	395
	H. de Basurto	162
	H. Alto Deba de Arrasate-Mondragón	17
Madrid	H. Niño Jesús	268
	H. Gregorio Marañón	267
	H. Fuenlabrada	85
	H. Infanta Sofía	101
	H. San Rafael	100
Murcia	H. Virgen de la Arrixaca de Murcia	403
C. Valenciana	H. Quirón de Valencia	59

hemograma, proteína C reactiva (PCR), hemocultivo, análisis de orina con tira reactiva y urocultivo obtenido mediante sonda vesical y tener consentimiento informado firmado por los padres o tutores.

Se excluyó a aquellos pacientes en los que la temperatura fue valorada en casa sin utilizar el termómetro y no tenían fiebre en el servicio de urgencias.

El estudio no modificó la atención de los niños que se realizó siguiendo el protocolo de cada centro.

Los datos recogidos de cada paciente fueron: edad, género, fecha de asistencia, antecedentes personales, tiempo transcurrido desde el momento que se detectó la fiebre hasta su atención en el servicio de urgencias, temperatura en casa y en el servicio de urgencias, estado general, resultados de las pruebas complementarias, diagnóstico final y destino. El protocolo de seguimiento incluyó una llamada telefónica en los 30 días posteriores a la fecha de atención en el servicio de urgencias, para recabar información sobre la evolución de los pacientes que no fueron ingresados.

El registro de pacientes lo hizo el investigador principal de cada hospital mediante un formulario realizado para este propósito en Google Drive®. Los registros de todos los hospitales fueron agrupados en una única base de datos (Microsoft Excel®) a la que solo tenían acceso los investigadores principales. La base de datos no incluyó ningún dato que permitiera identificar a ningún paciente.

El estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid y, en caso necesario, por los comités éticos respectivos de cada uno de los centros participantes.

Definiciones

Fiebre: temperatura axilar o rectal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ en casa o en el servicio de urgencias.

FSF: proceso febril sin causa evidente tras la anamnesis y la exploración.

Previamente sano: nacido a término, sin tratamiento por hiperbilirrubinemia no explicada, no hospitalizado durante más tiempo que la madre, sin tratamiento antibiótico desde que nació, sin hospitalizaciones previas y sin enfermedades crónicas subyacentes.

Buen estado general: definido mediante el triángulo de evaluación pediátrica en aquellos servicios de urgencias que lo utilizaban; en los demás hospitales se consideró que el paciente tenía buen estado general si presentaba buen color, buena perfusión periférica, estaba vital, reactivo y respiraba sin dificultad.

Infección bacteriana invasora (IBI): aislamiento de una bacteria patógena en el líquido cefalorraquídeo (LCR), en la sangre o en cualquier otro sitio normalmente estéril (hueso, articulación, ganglio linfático, líquido pleural...). En

los pacientes inmunocompetentes se consideraron contaminantes las siguientes bacterias: *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium acnes*, *Streptococcus viridans*, difteroides.

Infección bacteriana no invasora: presencia de urocultivo, coprocultivo o cultivo umbilical positivo:

- Urocultivo positivo: cualquier cultivo de orina recogido por método estéril (sondaje vesical) con más de 10.000 UFC/ml de una única bacteria. Se consideraron verdaderos patógenos los siguientes microorganismos: *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterococcus* spp., *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter koseri*, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) y *S. agalactiae*.
- Coprocultivo positivo: crecimiento en el cultivo de heces de bacterias del género *Salmonella* y *Shigella*, *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) y *Yersinia enterocolitica*.
- Cultivo umbilical positivo: crecimientos puros de una sola bacteria (*S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, bacilos gramnegativos).

Análisis estadístico

Las variables categóricas se muestran con el valor absoluto y el porcentaje. Para la comparación de proporciones se ha utilizado la prueba de la χ^2 , y si la muestra era pequeña, el test exacto de Fisher. Se han considerado estadísticamente significativas diferencias con una $p < 0,05$.

Resultados

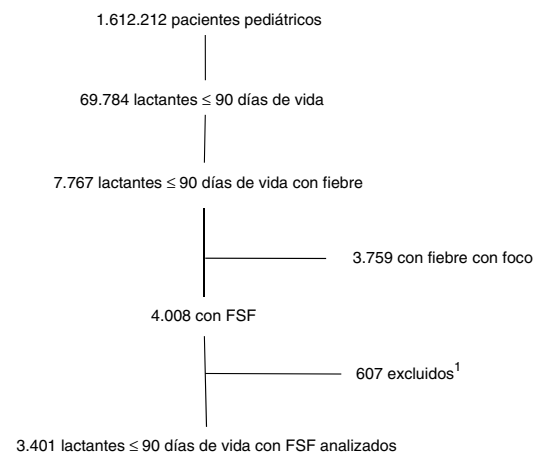
Durante los 2 años de estudio, se registraron 1.612.212 episodios en los 19 servicios de urgencias participantes, de los cuales 4.008 (0,25%) correspondieron a lactantes menores de 91 días de vida con FSF. Finalmente, tras aplicar los criterios de exclusión, 3.401 niños fueron incluidos en el estudio (fig. 1) con la siguiente distribución según la edad: ≤ 28 días: 905 (26,6%), 29-59 días: 1.404 (41,3%), 60-90 días: 1.092 (32,1%).

Las características de los pacientes se muestran en la tabla 2.

Entre los 3.401 lactantes menores de 91 días de vida con FSF se registró el crecimiento de bacterias patógenas en 896 cultivos: 766 urocultivos (85,5%), 100 hemocultivos (11,2%), 18 cultivos de LCR (2%), 10 coprocultivos (*Salmonella* 6, *C. jejuni* 4) y 2 cultivos umbilicales (*E. coli* 2). Fueron diagnosticados de una IBPG 784 (23%) de los que 107 (3,1%) tenían una IBI.

En 64 pacientes se aislaron bacterias en 2 cultivos distintos simultáneamente (tabla 3). Creció el mismo microorganismo en 44 niños con hemocultivo y urocultivo positivos (39 *E. coli*, 1 *Klebsiella pneumoniae*, 1 *Enterobacter cloacae*, 1 *Enterococcus faecalis*, 1 *S. agalactiae*, 1 *S. aureus*), todos aquellos con hemocultivo y cultivo de LCR positivos (4 *E. coli*, 3 *S. agalactiae*, 2 *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), 1 *Morganella morganii* y 1 *Pasteurella multocida*), 1 lactante con urocultivo y cultivo de LCR positivos para *E. coli* y otro con coprocultivo y hemocultivo positivo para *C. jejuni*.

La proporción de pacientes con 2 cultivos positivos fue mayor en los neonatos (30/241; 12,4%) que en aquellos con una edad comprendida entre los 29 y los 59 días de vida



¹Falta de alguna de las pruebas complementarias obligadas (324), ausencia de consentimiento informado (283)

Figura 1 Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.

^aFalta de alguna de las pruebas complementarias obligadas (324), ausencia de consentimiento informado (283).

Tabla 2 Características de los 3.401 pacientes incluidos en el estudio

Niños/niñas	2.029/1.372
Previamente sanos	2.939 (86,4%)
Buen estado general	3.034 (89,2%)
Estudio completo de sepsis^a	878 (25,8%)
≤ 28 días	549 (60,7%)
29-59 días	227 (16,2%)
60-90 días	102 (9,3%)
Ingreso hospitalario	1836 (55,5%)
≤ 28 días	763 (87,6%)
29-59 días	676 (48,1%)
60-90 días	420 (38,5%)
Tratamiento antibiótico	1464 (43%)
≤ 28 días	555 (61,3%)
29-59 días	499 (35%)
60-90 días	410 (37,5%)

^a Hemograma, proteína C reactiva, análisis de orina y de LCR, hemocultivo, urocultivo y cultivo de LCR.

(20/297; 6,7%) o entre 60 y 90 días (14/294; 4,8%); estas diferencias son estadísticamente significativas ($p=0,003$).

E. coli fue la bacteria que creció con más frecuencia en los urocultivos, los hemocultivos y los cultivos de LCR (tabla 4).

En el subgrupo de los neonatos (905 lactantes ≤ 28 días de vida) con 268 (29,6%) cultivos positivos (213 urocultivos, 45 hemocultivos y 10 cultivos de LCR) la distribución de bacterias fue similar a la de la población general:

- Urocultivos: *E. coli* (171/213, 80,3%), *Klebsiella* spp. (15/213, 7%) y *Enterococcus* spp. (14/213, 6,6%). Hubo 2 urocultivos positivos para *S. agalactiae* en 2 niños mayores de 7 días de vida, uno de ellos con bacteriemia asociada.

Tabla 3 Tipo de cultivo positivo

	Edad			Total
	≤ 28 días	29-59 días	≥ 60 días	
Orina	190	256	268	714
Hemocultivo	16	14	8	38
Cultivo de LCR	2	1	2	5
Coprocultivo	1	6	2	9
Cultivo umbilical	2			2
Urocultivo + hemocultivo	22	16	12	50
Urocultivo + LCR	1	1	0	2
Hemocultivo + LCR	7	2	2	11
Urocultivo + hemocultivo + LCR	0	0	0	0
Coprocultivo + hemocultivo		1		1
Total cultivos positivos	241	297	294	832
Total varios cultivos positivos	30 (12,4%)	20 (6,7%)	14 (4,8%)	64

Tabla 4 Bacterias aisladas en los urocultivos, hemocultivos y cultivos de LCR

	Urocultivo (≥ 10.000 UFC/ml) n (%)	Hemocultivo n (%)	Cultivo de LCR n (%)
Gramnegativos	721 (94,1)	57 (57)	9 (50)
<i>E. coli</i>	628 (82)	46 (46)	7 (38,9)
<i>Klebsiella</i> spp.	58 (7,6)	2	
<i>Enterobacter</i> spp.	16 (2,1)	1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	0	
<i>Citrobacter</i> spp.	4	0	
<i>Proteus mirabilis</i>	4	0	
<i>Serratia marcescens</i>	2	0	
<i>Morganella morgagni</i>	3	1	1
<i>N. meningitidis</i>		2	
<i>H. influenzae</i>		1	
<i>Moraxella catharralis</i>		2	
<i>Pasteurella multocida</i>		1	1
<i>Campylobacter jejuni</i>		1	
Grampositivos	45 (5,9)	43 (43)	9 (50)
<i>Enterococcus</i> spp.	37 (4,8)	5	
<i>S. aureus</i>	5	7 (7)	2
<i>S. agalactiae</i>	3	24 (24)	3 (16,7)
<i>S. pneumoniae</i>		6 (6)	3 (16,7)
<i>L. monocytogenes</i>		1	1
Total	766	100	18

- Hemocultivos: *E. coli* (25/45, 55,5%) y *S. agalactiae* (11/45, 24,4%; 3 de ellos con menos de 8 días de vida).
- Cultivos de LCR: *E. coli* (6/10) y *S. agalactiae* (2/10; los 2 casos con bacteriemia asociada).

Hubo 2 cultivos positivos para *L. monocytogenes*: el hemocultivo de un neonato varón que consultó con fiebre de 17 h de evolución, rechazo de las tomas, irritabilidad y mal estado general y el cultivo de LCR de un niño de 36 días de vida con fiebre de 12 h de evolución y buen estado general.

Hubo 7 IBI producidas por neumococos (4 con hemocultivo positivo, uno con cultivo de LCR positivo, 2 con hemocultivo

y cultivo de LCR positivos), 2 en el grupo de los lactantes con una edad comprendida entre los 29 y los 59 días de vida, y 5 en los niños mayores de 59 días de vida.

Se diagnosticaron 3 infecciones producidas por virus del herpes simple. En una niña de 8 días de vida con fiebre de 5 h de evolución, sin síntomas acompañantes y buen estado general, que fue tratada con aciclovir por un resultado positivo de PCR para herpes simple tipo 1 en el LCR (punción lumbar traumática) y evolucionó sin secuelas, en una niña de 7 días previamente sana con un cuadro febril de 3 h de evolución con irritabilidad y buen estado general, que empeoró durante el ingreso y falleció 3 días después. En la necropsia se descubrió que era una infección por virus herpes simple

tipo 1. La punción lumbar había sido normal. En un niño de 61 días que consultó con 12 h de fiebre, irritabilidad y buen estado general, e ingresó con antibiótico por meningitis (77 leucocitos/mm³ en el LCR), la PCR fue positiva para herpes simple y recibió tratamiento con aciclovir, a pesar de lo cual desarrolló secuelas neurológicas graves (epilepsia, retraso psicomotor).

Fallecieron 4 niños, todos ellos ingresados con antibiótico por vía intravenosa en la primera visita. Una lactante de 77 días de vida, previamente sana, con fiebre de 12 h de evolución, mal estado general y una consolidación en la radiografía de tórax. Fue diagnosticada inicialmente de sepsis y falleció por un cuadro de fracaso multiorgánico. La bacteriología fue negativa. Una niña de 77 días de vida con hipotonía en estudio, que consultó por un cuadro de fiebre de 3 h de evolución con mal estado general. Durante el ingreso comenzó con dificultad respiratoria y fue diagnosticada de bronquiolitis. La bacteriología fue negativa. Un niño de 32 días de vida previamente sano, con fiebre de 3 h de evolución, mal estado general y un exantema purpúreo. En el hemocultivo creció *Neisseria meningitidis* del grupo B y en el urocultivo, *E. coli*. La niña de 7 días de vida con una infección por virus herpes simple tipo 1 descubierta en la necropsia.

Otros 7 pacientes desarrollaron complicaciones o secuelas graves: 3 pacientes de 20, 58 y 71 días de vida con meningitis bacteriana producida por *E. coli*, *S. agalactiae* y *S. pneumoniae*, respectivamente, que desarrollaron complicaciones y secuelas neurológicas graves y permanentes, un lactante de 13 días de vida con meningitis por enterovirus que se complicó con una miocarditis, un niño de 61 días de vida con una meningitis por herpes simple descrito anteriormente, un niño de 38 días de edad con una sepsis por *S. agalactiae* asociada a una artritis y una miositis del hombro izquierdo que precisó drenaje quirúrgico y un lactante de 66 días de vida con una ectasia de la arteria coronaria izquierda secundaria a una enfermedad de Kawasaki.

Discusión

En nuestro estudio *E. coli* ha sido la bacteria más frecuentemente implicada en las IBPG, invasoras o no, en los lactantes febriles menores de 3 meses de edad, lo que confirma que la epidemiología de las IBPG en los lactantes menores de 3 meses está cambiando; también se aprecia que la proporción de pacientes con infección del tracto urinario (ITU) ha aumentado mucho en contraposición con la de bacteriemias y meningitis, como se ha visto en los estudios de EE. UU.^{13,14}. Es también destacable que casi el 50% de los hemocultivos positivos estaban relacionados con una ITU. Estos resultados están ligeramente por encima de los publicados por Gómez et al., que analizando 1.018 hemocultivos solicitados en 1.125 lactantes menores de 3 meses de edad que consultaron en el servicio de urgencias de un hospital terciario de Euskadi por FSF (2003-2008) encontraron que 8 (34,8%) de las 23 bacteriemias halladas estaban relacionadas con una ITU¹⁰. Todo ello pone en evidencia la importancia del análisis de orina y del urocultivo en la evaluación de los lactantes menores de 3 meses con FSF.

E. coli se ha convertido, al igual que en otros países, en la bacteria aislada con más frecuencia en el urocultivo,

el hemocultivo y el LCR de los lactantes menores de 3 meses de vida con FSF¹⁰⁻¹⁴, y lo que es más relevante, también durante el periodo neonatal. Todo esto pudiera ser un reflejo de algunas de las medidas preventivas que se han puesto en marcha los últimos años y que han provocado la disminución de las infecciones producidas por *S. agalactiae*, *L. monocytogenes* y *S. pneumoniae*. Los programas de detección de *S. agalactiae* durante el embarazo con tratamiento antibiótico durante el parto de los casos positivos han disminuido la incidencia de sepsis neonatal precoz (≤ 7 días de vida)¹⁵⁻¹⁷; en nuestra serie, todos los cultivos positivos para *S. agalactiae*, salvo 3, ocurrieron en niños con más de 7 días de vida. *L. monocytogenes* es un bacilo grampositivo que se puede transmitir de forma vertical durante el embarazo o adquirirse por el consumo de comida contaminada^{18,19}. Este estudio parece indicar que las campañas recomendando que las embarazadas no coman alimentos de riesgo han sido efectivas. A pesar de que la incidencia de listeriosis en España ha aumentado en la última década (en el año 2012 fue el segundo país de la Unión Europea en número de notificaciones de infecciones producidas por *L. monocytogenes*)¹⁹, solo ha habido 2 IBI por esta bacteria en esta serie. La introducción de la vacuna conjugada contra el neumococo ha disminuido la incidencia de infecciones invasoras en los niños vacunados²⁰⁻²⁵ y también en los no vacunados, lo que pudiera reflejar, como ya comentan Poehling et al.²⁶, el beneficio de la «inmunidad de grupo» de los lactantes que todavía no han recibido ninguna dosis por la edad. Es importante reseñar que de las 7 infecciones neumocócicas, no se ha diagnosticado ninguna en neonatos.

El principal objetivo de los pediatras cuando atienden lactantes con menos de 3 meses de edad y FSF es diagnosticar y tratar precozmente las IBPG y, sobre todo, las IBI (bacteriemia y meningitis). Es importante reseñar que 6 de los 11 pacientes fallecidos o con secuelas graves tenían una infección meníngea, pero 3 de ellas estaban producidas por virus (2 herpes simple y un enterovirus). Hay que recordar que el tratamiento precoz de las infecciones herpéticas es un factor pronóstico determinante y que, aunque son poco frecuentes en los pacientes con FSF, hay que pensar en ellas por la gran morbilidad que tienen. Algunos protocolos de FSF en lactantes menores de 3 meses ya recomiendan considerar esta infección sobre todo en neonatos si aparecen vesículas, convulsiones, se elevan las transaminasas o están críticamente enfermos²⁷.

Finalmente, esta serie de pacientes con menos de 3 meses de edad y FSF es una buena muestra de cómo se está atendiendo a los lactantes menores de 3 meses con FSF en los servicios de urgencias españoles. A pesar de la mayoría de los protocolos de FSF^{8,9}, se hizo punción lumbar y se pautó tratamiento antibiótico solo a 6 de cada 10 neonatos. Parece que los clínicos prefieren observar y esperar; casi el 90% de los neonatos febriles ingresan. Estos resultados son similares a los publicados recientemente por Jain et al.²⁸, que encontraron que se realizó un estudio completo de sepsis (análisis y cultivo de sangre, orina y LCR) al 73% de los 2.253 neonatos febriles atendidos en 36 servicios de urgencias americanos en el año 2010. Como era de esperar, la actitud es aún menos intervencionista en los niños mayores de 28 días de vida.

Es importante continuar haciendo estudios como este en nuestro entorno, que detecten cambios epidemiológicos,

sobre todo para determinar cuál es el tratamiento antibiótico empírico más adecuado para los lactantes menores de 3 meses con FSF sin criterios de bajo riesgo. Además de los referidos anteriormente, otro hallazgo de interés es que *S. aureus* es el tercer microorganismo aislado en los hemocultivos, después de *E. coli* y *S. agalactiae*. Por ahora, no hay duda de que hay que administrar un aminoglucósido o una cefalosporina de tercera generación que cubra a los bacilos gramnegativos. La ampicilina también debe formar parte del tratamiento inicial porque *L. monocytogenes* es poco frecuente pero no ha desaparecido y, además, sigue habiendo no solo ITU, sino también bacteriemias producidas por *Enterococcus* spp., pero habrá que estar atentos principalmente a la evolución de la listeriosis y de las IBI producidas por *S. aureus*.

Este trabajo tiene 2 limitaciones, la primera es que solo se ha incluido a lactantes febriles, sin tener en cuenta aquellos con un cultivo positivo, aunque no hayan tenido fiebre. Es bien conocido que los lactantes menores de 3 meses pueden tener una IBPG sin fiebre, en algunas series hasta el 7% de los lactantes de esta edad con bacteriemia¹⁰, pero el trabajo original partía de pacientes con fiebre, no de cultivos positivos. Sin embargo, este trabajo proporciona información muy importante en una población bien identificada y, de hecho, los resultados son similares a los obtenidos en estudios que incluían todos los cultivos positivos en pacientes con y sin fiebre^{11,13}. La segunda es que no se han recogido los antibiogramas de las bacterias y conocer el patrón de resistencias de las bacterias es esencial para elegir el tratamiento antibiótico más adecuado.

Como conclusiones, se puede comentar que en la actualidad *E. coli* es la bacteria aislada con más frecuencia en los urocultivos, los hemocultivos y el LCR de los lactantes con menos de 91 días de vida y FSF en nuestro entorno, incluso si solo se tiene en cuenta a los neonatos. En nuestro medio, la prevalencia de infección por *Listeria monocytogenes* es muy baja, coincidiendo con lo descrito en otras series. Aunque la prevalencia de infección herpética es baja, hay que pensar en ella por la gran morbimortalidad que asocia en estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos la contribución de los miembros del grupo para el estudio del lactante febril de la red de investigación de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (RISeuP-SPERG). Los investigadores de cada centro fueron: Andrés González (H. Universitario de Basurto), Anna Fabregas (H. Universitario Vall d'Hebron de Barcelona), Isabel Durán (H. Universitario Carlos Haya de Málaga), Sandra Moya (Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell), M. Luisa Herberos (H. Universitario Infanta Sofía), Jesús Rodríguez (H. Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia), David Montes (H. Universitario de Fuenlabrada), Fernando Uribarri (H. San Rafael de Madrid), Fernando de la Zerda (H. de Nens de Barcelona), Elisa García (H. de Cabueñes, Gijón),

Esther Crespo (H. Universitario Virgen de la Salud de Toledo), Mariano Plana (H. Universitari Arnau de Vilanova de Lleida), Lorena Moreno (H. Universitario Virgen de las Nieves de Granada), Arístides Rivas (H. Universitario Gregorio Marañón de Madrid), Ignacio Manrique (H. Quirón de Valencia), Agustín Rodríguez (H. Alto Deba de Arrasate-Mondragón).

Bibliografía

- Garra G, Cunningham SJ, Crain EF. Reappraisal of criteria used to predict serious bacterial illness in febrile infants less than 8 weeks of age. *Acad Emerg Med*. 2005;12:921-5.
- Ishimine P. Fever without source in children 0 to 36 months of age. *Pediatr Clin North Am*. 2006;53:167-94.
- Baraff LJ. Management of infants and young children with fever without source. *Pediatr Ann*. 2008;37:673-9.
- Baker MD, Bell LM, Avner JR. Outpatient management without antibiotics in fever in selected infants. *N Engl J Med*. 1993;329:1437-41.
- Baskin MN, O'Rourke EJ, Fleisher GR. Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of ceftriaxone. *J Pediatr*. 1992;120:22-7.
- Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC, White KC, Fisher DJ, Dagan R, et al. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection: An appraisal of the Rochester criteria and implications for management. *Pediatrics*. 1994;94:390-6.
- Arora R, Mahajan P. Evaluation of child with fever without source: Review of literature and update. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60:1049-62.
- American College of Emergency Physicians Clinical Policies Committee. American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee on Pediatric Fever. Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever. *Ann Emerg Med*. 2003;42:530-45.
- Nice fever guidelines, clinical Guideline May 2007. Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years. London: RCOG press, 2007.
- Gómez B, Mintegi S, Benito J, Egireun A, Garcia D, Astobiza E. Blood culture and bacteremia predictors in infants less than three months of age with fever without source. *Ped Infect Dis J*. 2010;29:43-7.
- Greenhow TL, Hung YY, Herz AM. Changing epidemiology of bacteremia in infants aged 1 week to 3 months. *Pediatrics*. 2012;129:e590-6.
- Biondi 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;132:990-6.
- Greenhow TL, Hung YY, Herz AM, Losada E, Pantell RH. The changing epidemiology of serious bacterial infections in young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:595-9.
- Mischler M, Ryan MS, Leyenaar JK, Markowsky A, Seppa M, Wood K, et al. Epidemiology of bacteremia in previously healthy febrile infants: A follow-up study. *Hosp Pediatr*. 2015;5:293-300.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Early-onset and late-onset neonatal group B streptococcal disease-United States, 1996-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54:1205-8.
- Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal group B streptococcal colonization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD007467.
- López Sastre JB, Fernández Colomer B, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A, Grupo de Hospitales Castriello. Trends in the epidemiology of neonatal sepsis of vertical transmission in the era of group B streptococcal prevention. *Acta Paediatr*. 2005;94:451-7.

18. Hernandez-Milian A, Payeras-Cifre A. What is new in listeriosis? *Biomed Res Int.* 2014;2014:358051 [consultado 15 Dec 2015]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/358051>
19. Ariza-Miguel J, Fernández-Natal MI, Soriano F, Hernández M, Stessl B, Rodríguez-Lázaro D. Molecular epidemiology of invasive listeriosis due to *Listeria monocytogenes* in a Spanish hospital over a nine-year study period, 2006-2014. *Biomed Res Int.* 2015;2015:191409 [consultado 15 Dec 2015]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/191409>
20. Stoll ML, Rubin LG. Incidence of occult bacteremia among highly febrile young children in the era of the pneumococcal conjugate vaccine: a study from a Children's Hospital Emergency Department and Urgent Care Center. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:671-5.
21. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:187-95.
22. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med.* 2003;348:1737-46.
23. Mintegi S, Pocheville-Gurutzeta I, Sánchez Etxaniz J, Gómez Cortés B, Hernández Almaraz JL. Pneumococcal bacteremia in febrile infants presenting to the emergency department 8 years after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the Basque Country of Spain. 2010;29:1142-4.
24. Herz AM, Greenhow TL, Alcantara J, Hansen J, Baxter RP, Black SB, et al. Changing epidemiology of outpatient bacteremia in 3- to 36-month-old children after the introduction of the heptavalent-conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:293-300.
25. Mintegi S, Benito J, Sanchez J, Azkunaga B, Iturralde I, Garcia S. Predictors of occult bacteremia in young febrile infants in the era of heptavalent pneumococcal conjugated vaccine. *Eur J Emerg Med.* 2009;16:199-205.
26. Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Zell E, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA.* 2006;295:1668-74.
27. Alexander S, Baker R, Chambers P, Duma E, Gerber M, O'Toole J, et al. Evidence based care guidelines for fever of uncertain source in infants of 60 days of age or less. 2010. [consultado 15 Dec 2015]. Disponible en: www.cincinnatichildrens.org/workarea/linkit.aspx?linkidentifier=id&itemid=87913&libid=87601-185k.
28. Jain S, Cheng J, Alpern ER, Thurm C, Schroeder L, Black K, et al. Management of febrile neonates in US pediatric emergency departments. *Pediatrics.* 2014;133:187-95.