

**CARACTERÍSTICAS DE LOS RECIÉN NACIDOS CON FIEBRE DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE SANTANDER**

DRA. CAROLINA GOMEZ GALVIS

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
2008**

**CARACTERÍSTICAS DE LOS RECIÉN NACIDOS CON FIEBRE DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE SANTANDER**

Proyecto de grado para optar el título de Especialista en Pediatría

ASESOR CLÍNICO

DR. LUÍS ALFONSO PÉREZ VERA

Medico Pediatra

ASESOR EPIDEMIOLÓGICO

DR. LUÍS ALFONSO DÍAZ MARTÍNEZ

Médico Pediatra Epidemiólogo.

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

BUCARAMANGA

2008

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	8
1. JUSTIFICACIÓN	10
2 MARCO TEÓRICO	11
3 OBJETIVOS	14
3.1 OBJETIVOS GENERALES	14
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
4. MATERIALES Y MÉTODOS	15
5. ASPECTOS ÉTICOS	18
6. RESULTADOS	20
7. DISCUSIÓN	33
8. CONCLUSIÓN	37
9. BIBLIOGRAFÍA	38

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Microorganismos aislados entre los entre los neonatos hospitalizados en el HUS por síndrome febril entre febrero de 2006 y julio de 2007.	25
Tabla 2. Diagnósticos finales en los neonatos con Infección Bacteriana Severa, hospitalizados en el HUS por síndrome febril entre febrero de 2006 y julio de 2007.	25
Tabla 3. Diferencias en aspectos sociodemográficos y del cuadro clínico entre los neonatos con síndrome febril hospitalizados y los que estaban en casa y que fueron atendidos en el HUS entre febrero de 2006 y julio de 2007	27
Tabla 4. Diferencias en aspectos sociodemográficos y del cuadro clínico entre los neonatos con y sin infección bacteriana severa hospitalizados por síndrome febril en el HUS entre febrero de 2006 y julio de 2007.	30
Tabla 5. Capacidad predictiva de los criterios de rochester para el diagnóstico de síndrome febril en recién nacidos.	31

GRAFICAS

	Pág.
Figura 1. Pacientes de la unidad de Recién Nacidos de HUS con síndrome febril entre febrero de 2006 y julio de 2007.	20

RESUMEN

Título: CARACTERÍSTICAS DE LOS RECIÉN NACIDOS CON FIEBRE DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER*

Autor: Carolina Gómez Galvis **

Palabras Claves: Ffiebre, recién nacido, infección bacteriana severa, criterios de Rochester, vacuna de la Hepatitis B.

Descripción:

Objetivo: Conocer las características clínicas y sociodemográficas de los neonatos que presenten fiebre y comparar los pacientes con diagnóstico final de infección bacteriana severa (IBS) con los que no lo tienen.

Antecedentes: El neonato febril presenta alto riesgo de tener un proceso infeccioso con consecuencias en su morbi/mortalidad, por lo cual son manejados hospitalariamente. Pero la infección no es la única posibilidad diagnóstica, con aparición de nuevos estudios que intentan delimitar el riesgo para manejar pacientes seleccionados sin antibióticos e incluso ambulatoriamente.

Materiales y métodos. Estudio de cohorte prospectiva de neonatos con fiebre entre el primero de Febrero de 2006 y el 31 de Julio de 2007. Se compararon características sociodemográficas, antecedentes maternos y perinatales, y la presentación clínica. Se establecieron definiciones operativas para clasificar a los pacientes con IBS y se utilizó la escala de Rochester para análisis estadísticos.

Resultados: Ingresaron 66 pacientes, cuarenta (60,6%) cumplieron criterios para IBS. La infección más frecuente fue del tracto urinario (28,5%). En los hospitalarios se evidenció mayor riesgo de IBS (81.8% vs. 52.3%, RR 2.743–IC95% 1.047-7.184, p=0.020), también en los que se usó antibiótico previamente y que presentaron foco evidente al ingreso (p<0.001). Se observó efecto protector en los pacientes febriles en los 3 primeros días de la aplicación de la vacuna contra Hepatitis B (VHB) (RR 0.489; IC95% 0.261-0.916).

Conclusión: El alto porcentaje de neonatos febriles con IBS, ratifica la conducta mundial de estudio y manejo hospitalario de estos pacientes, a pesar de publicaciones que muestran mejores estadísticas, pero que clasifican como bajo riesgo a neonatos con infección severa. Los pacientes con aplicación de la vacuna VHB, tienen menor riesgo de tener IBS, si se encuentran en los tres primeros días desde su uso.

* Trabajo de Grado

** Facultad de Salud. Especialización en Pediatría. PÉREZ VERA, Luís Alfonso

SUMMARY

Title: CHARACTERISTICS OF NEWBORN WITH FEVER OF THE UNIVERSITY HOSPITAL OF SANTANDER *

Autor: Carolina Gómez Galvis**

Key words: fever, newborn, severe bacterial infection, criteria of Rochester, vaccine of Hepatitis B.

Background. Febrile neonates are at a high risk of having an infectious disease, in addition to the sequels that can appear if not diagnosed or treated, although an infectious process is not the only etiology for fever in newborns. There are new studies that attempt to delimit the risks of handling some patients without antibiotics and even ambulatory.

Objective. To know the demographic and clinical characteristics of neonates with fever and to compare the patients with a final diagnosis of a serious bacterial infection (SBI) to those without it.

Materials and Methods. An open prospective cohort study of neonates with fever between 1st February 2006 and 31st July 2007. The demographic characteristics and maternal and perinatal history were compared, in addition to the clinical findings. Operative definitions were established to classify patients with SBI, and the Rochester scale was used to statistical analysis.

Results. Sixty six patients entered the study, of which 40 (60.6%) fulfilled the criteria for SBI, being the urinary tract infection the most common cause (28.5%). The hospitalized children had a greater risk of SBI (81.8% versus. 52.3%, RR 2.743; IC95% 1.047-7.184, p=0.020), and also those who had previously received antibiotics and who displayed a clear source of infection when admitted (p< 0,001). It was observed a protective effect with the administration of Hepatitis B Vaccine (HBV) (RR 0.489; IC95% 0.261-0.916).

Conclusion. The high proportion of febrile neonates with SBI, confirm the world-wide conduct of hospitalize and study these patients, in spite of publications that seem to show better statistics, but that do not include neonates with urinary tract infection, meningitis and bacteremia. In addition, neonates who received the HBV may have less risk of SBI during the first three days after its administration.

* Graduation work

** Facultad de Salud. Especialización en Pediatría. PÉREZ VERA, Luis Alfonso

INTRODUCCIÓN

La fiebre en neonatos se ha convertido en un reto diagnóstico para el pediatra, porque a pesar de no tener factores de riesgo para infección, los neonatos deben ser abordados dentro del marco institucional para ser estudiados y recibir manejo antibiótico de tres a siete días, con las implicaciones sociales y económicas que esto conlleva. (1-16).

En la evaluación de los recién nacidos (**RN**) febriles, la principal causa es la infección neonatal, que sigue siendo factor importante de morbilidad y mortalidad, siendo en nuestro país, la cuarta causa de muerte perinatal. La sepsis se presenta de 1-2 de cada 1000 RN a término y 19 de cada 1000 RN prematuros en los primeros 3 días de vida. Luego de las 72 horas de nacidos, afecta principalmente a los RN hospitalizados (2-5%). En países desarrollados, la sepsis ocasiona 1 a 1.5 millones de muertes por año y en los países en vías de desarrollo esta es la causa de 4000 a 5000 muertes por día (17-20).

En múltiples estudios se ha intentado establecer cual de estos niños febriles cursa con infección bacteriana severa (**IBS**), a través de escalas para predecir el riesgo, basadas en parámetros del examen físico y pruebas de laboratorio, para dar manejo hospitalario sin antibiótico o incluso, manejo ambulatorio, pero en pacientes menores de 1 mes, no han logrado obtener un valor predictivo negativo elevado. (1-5, 8, 10, 12, 14, 15, 21, 24-29)

Pero la infección no es el único origen de la fiebre. En la literatura se encuentran múltiples artículos, donde asocian otros factores de riesgo en los primeros días de vida. Entre ellos tenemos la pérdida elevada de peso luego del nacimiento (1, 30-33), fallas en la técnica de la lactancia materna (1, 14, 30-33), el parto por cesárea o con analgesia epidural (21, 31, 35-38), la vacuna contra la Hepatitis B (1, 39,

40), la deshidratación hipernatrémica (1, 21, 30-34, 41, 42), la elevación de la temperatura ambiental (33, 43, 44), la paridad de la madre (1, 32, 34), el alto peso al nacimiento (1), el bajo nivel de educación materno (31), entre otros.

En nuestro medio no encontramos estudios que muestren las características de los niños febriles en Bucaramanga y su área metropolitana (Floridablanca, Girón y Piedecuesta) donde nace un aproximado de 9700 neonatos vivos por año, de los cuales, unos 3000 corresponden al Hospital Universitario de Santander (**HUS**), llegando a atender el 31% de los RN de su área de influencia (DANE 2005). De todos los ingresos a las salas de Recién Nacidos del HUS, el porcentaje de pacientes que presentan fiebre en el primer mes de vida, es de 9% (datos no publicados, obtenidos de prueba piloto prospectiva en el servicio de RN del HUS, año 2005).

Consideramos de gran importancia realizar este estudio, para poder entender la magnitud del problema, las implicaciones sociales y económicas, conociendo las características clínicas a las que nos enfrentaremos en nuestros servicios de cuidado neonatal.

A través de este trabajo, deseamos conocer cuáles son las características clínicas y sociodemográficas de los RN que presentaron fiebre y fueron hospitalizados entre el año 2006 y 2007 en el HUS, así como la presencia de IBS y los diagnósticos definitivos de los pacientes, comparándolos con los neonatos con fiebre sin IBS.

1. JUSTIFICACIÓN

Cada año en Bucaramanga y su área metropolitana (Floridablanca, Girón y Piedecuesta) nace un aproximado de 9700 recién nacidos vivos, de los cuales unos 3000 nacidos vivos corresponden al Hospital Universitario de Santander (HUS), llegando a atender el 31% de los RN de su área de influencia.

De todos los ingresos a las salas de Recién Nacidos del HUS, el porcentaje de pacientes que presentan fiebre en el primer mes de vida, en este hospital, es de 9% (datos no publicados, obtenidos de revisión piloto en el servicio de recién nacidos del Hospital Universitario de Santander, año 2005).

Todos los niños que ingresan con fiebre, a pesar de no tener un foco aparente, deben tener una historia clínica completa que incluye un examen físico riguroso, ser sometidos a exámenes de laboratorio para completar el estudio de su enfermedad e iniciar manejo antibiótico luego de ser hospitalizados, según los criterios de las guías de manejo existentes (21,22).

Todo esto lleva a gastos, que son pagados en parte por el sistema de seguridad social y en algunos casos por la familia del paciente, que en este Hospital son en promedio de \$158.000 por día (datos del centro de costos del Hospital Universitario de Santander para el año 2005).

En nuestro medio no encontramos estudios que muestren las características de los niños febriles de Bucaramanga y su área de influencia, lo cual consideramos de gran importancia para poder entender la magnitud del problema, las implicaciones sociales y los costos descritos, conociendo las características clínicas a las que nos enfrentaremos en nuestros servicios de recién nacidos.

2. MARCO TEÓRICO

Cuando en general se habla de fiebre, se refiere a un síndrome caracterizado principalmente, por aumento de la temperatura corporal, acompañado de vasoconstricción periférica, aumento de la frecuencias cardiaca y respiratoria, que puede acompañarse de síntomas como trastorno de la succión, somnolencia y decaimiento general, que no son específicos en los recién nacidos, lo que dificulta el diagnóstico diferencial, pero que requieren de manejo inmediato (21-23).

Con respecto al control de la temperatura, estos pacientes tienen gran labilidad, principalmente por las pérdidas insensibles, que se encuentran en relación con los mecanismos de termorregulación, la intensidad del metabolismo, el aporte nutricional, la actividad física y la temperatura ambiente (24).

El neonato y principalmente el prematuro, presenta condiciones especiales que lo hacen susceptible a las infecciones, desde el pobre desarrollo de la epidermis, hasta la inmadurez del sistema inmune, siendo esta última la más importante, con alteración para la producción de todos los componentes celulares y con deficiencias cuantitativas y cualitativas de los componentes humorales, presentando disminución en número y función de neutrófilos, células Natural Killer, baja producción de citoquinas y niveles de complemento (8, 12, 13, 19, 21-23).

Luego de revisar la literatura, se establecieron definiciones operativas, concernientes a los términos usados durante el estudio, para unificar los datos y poder comparar los resultados, donde *Fiebre* es la temperatura axilar igual o mayor de 38°C, con termómetro de mercurio por un tiempo de 3 minutos (25, 43, 44, 51). Se consideró *Infección Bacteriana Severa* a la sepsis, meningoencefalitis, infección urinaria, artritis/osteomielitis con aislamiento de un microorganismo bacteriano en sangre, líquido cefalorraquídeo, orina o líquido articular; neumonía

si existen imágenes sugestivas en la radiografía de tórax y celulitis/fascitis con aislamiento bacteriano o sin él. (4, 8, 12, 13, 24-28, 51, 52). Además fueron incluidos los pacientes con Sepsis Probable, definida según el CDC (Center for Disease Control and Prevention), como el paciente con clínica y laboratorios sugestivos de sepsis, pero con cultivos negativos. (53). En el momento del ingreso se clasificó como Fiebre Sin Foco aparente a todo paciente que luego de una historia clínica y un examen físico cuidadoso, no tuviese hallazgo de un foco infeccioso (13, 25).

Se aplicaron los Criterios de Bajo Riesgo de Rochester, que tiene en cuenta parámetros clínicos y paraclínicos recopilados en la ficha, siendo clasificados de bajo riesgo sin ningún criterio positivo. (Criterios clínicos: Previamente sano, no aspecto tóxico, sin foco infeccioso; paraclínicos: leucocitos entre 5.000 y 15.000 / mm³, menos de 1500 bandas/mm³, uroanálisis con menos de 5 leucocitos xc y con gram sin bacterias y, si se presenta diarrea, menos de 5 leucocitos xc) (5, 8, 12, 13, 29, 51).

Además se definieron otros términos que serían de vital importancia en el momento de la evaluación de cada paciente y que fueron incluidos en el instructivo de recolección de los datos como ser *Previamente sano*, que se refiere a la apreciación subjetiva del cuidador del niño antes del inicio de la fiebre y abarca niños nacidos a término, con buen peso al nacer, sin antecedente patológico perinatal ni postnatal, sin antecedentes de inmunodeficiencia, enfermedad crónica, uso de antibioticoterapia ni ingreso hospitalario previo a la evaluación.

Aspecto tóxico es el resultado de la apreciación del clínico, refiriéndose a manifestaciones como letargia, coloración terrosa, signos de pobre perfusión, hiperventilación o cianosis. *Fiebre recurrente o persistente*, cuando ocurre más de un episodio febril posterior a las primeras 12 horas del inicio de la fiebre de manera continua o intermitente, vigilando estado de hidratación, fuentes de calor o

sobrearropamiento y *Fiebre sin foco aparente* es la fiebre no explicable luego de una historia clínica y un examen físico cuidadoso.

Los exámenes de laboratorio se realizaron teniendo en cuenta el tamizaje para sepsis que debe realizarse a todo neonato que presenta fiebre. Pueden ser de origen inespecífico como los reactantes de fase aguda o específicos como los cultivos en líquidos corporales (4-6, 22, 25).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GENERALES

Describir las características clínicas y sociodemográficas de una serie de casos de recién nacidos con fiebre en el Hospital Universitario de Santander (HUS).

3.2 ESPECÍFICOS

- Determinar la frecuencia de fiebre sin foco aparente en los recién nacidos.
- Establecer la presencia de infección bacteriana severa
- Conocer los diagnósticos definitivos de los pacientes
- Comparar las características de los pacientes con infección bacteriana severa con los que no la presentaban

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Este es un estudio descriptivo de cohorte variable, con recolección prospectiva de la información. Los pacientes estudiados fueron todos los RN que ingresaran por fiebre al Hospital Universitario de Santander (HUS), o que estando hospitalizados en esta u otra institución, presentaron este signo, entre el primero de Febrero de 2006 y el 31 de Julio de 2007.

Al ingreso se realizó examen clínico cuidadoso por el Pediatra y/o Residente de Pediatría, y se tomaron los exámenes de laboratorio teniendo en cuenta el tamizaje para sepsis que debe realizarse a todo neonato que presenta fiebre, como hemograma con recuento plaquetario, proteína C reactiva, Velocidad de Sedimentación Globular, examen de orina y urocultivo, punción lumbar con cultivo, dos hemocultivos, glicemia para establecer la relación con la glucorraquia. Además Sodio sérico, para determinar el porcentaje de deshidratación hipernatrémica. Otros paraclínicos como radiografía de tórax y coproparasitoscópico, se tomaron según la decisión del clínico tratante. (8, 13-15, 22, 45-50) Se cumplió con las normas para toma de laboratorios directamente en la sala de Recién Nacidos o en el servicio de urgencias donde se encontrara el paciente. Los hemocultivos fueron realizados en frascos de cultivo BATEC PEDS PLUS/F ®, tomando 2 cc de sangre para cada muestra, tomadas de diferente punción y previamente al inicio del manejo antibiótico. Este sistema detecta tempranamente la producción de CO₂ por la bacteria, que permite un informe preliminar desde las primeras horas del cultivo, realizando muestreo cada 10 minutos. No se realizaron cultivos para anaerobios ni tamizajes virales. Se tomaron 55 muestras de orina, de las cuales 18 (32,7%) fueron con cateterismo o punción supra púbica y 37 (67,3%) por bolsa de recolección. Las punciones lumbares se realizaron previa colocación de anestésico local con lidocaína /prilocaína (Anestecín®).

Previamente, se elaboró un formato para la recolección de datos de la historia clínica y el interrogatorio a los padres, que ya había sido ensayado en la prueba piloto. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Industrial de Santander (**UIS**) y el HUS, que consideró que requería consentimiento informado verbal, por ser investigación de riesgo bajo, debido a que no se realizarían intervenciones adicionales a las planteadas en el protocolo de manejo de la institución; además prevaleció el principio de la confidencialidad, a través de la asignación de códigos para cada uno de los formatos.

Por último, en el momento del alta, se estableció el diagnóstico presuntivo definitivo a cada paciente, luego de la revisión de la historia clínica.

Para el análisis de los datos, se tuvieron en cuenta variables sociodemográficas para establecer el lugar de procedencia de las madres, así como el estrato y la seguridad social. También fueron incluidos los antecedentes maternos y del recién nacido que fueran de importancia para el estudio, según la revisión de la literatura hecha previamente, al igual que el cuadro clínico del paciente al momento del ingreso. Se estableció también como variable de salida, el hecho de presentar IBS, según los criterios establecidos. Los exámenes de laboratorio se incluyeron dentro de la ficha para finalmente realizar el análisis del diagnóstico definitivo.

Para el proceso de la información se realizó la base de datos en de Microsoft Excel 2005 y el análisis estadístico en Stata 9.0. Éste consistió en proporciones con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (**IC95%**) para las variables nominales u ordinales; las discretas y continuas se analizaron con medidas de tendencia central y su respectiva medida de dispersión según su distribución fuese normal o no. Para comparar la asociación entre IBS y no IBS en los neonatos con fiebre, inicialmente se compararon todas las variables existentes entre los pacientes hospitalizados al momento de inicio de la fiebre con aquellos que

procedían de su casa; luego, se compararon los neonatos con IBS versus aquellos que no la tenía. En ambos casos se utilizó para estimar la fuerza de la asociación riesgo relativo, así como chi cuadrado o prueba de Wilcoxon para estimar la probabilidad de error tipo I, considerando como significativas aquellas diferencias con $p < 0.05$. Se estimó un modelo de regresión binomial para ajustar la potencial confusión entre los factores asociados con IBS, siguiendo el principio de modificación del efecto estimado. Finalmente, se calcularon los indicadores de capacidad diagnóstica de los criterios de Rochester para diagnóstico de IBS, incluyendo sus intervalos de confianza al 95% y la kappa media de Cohen.

5. ASPECTOS ÉTICOS

Teniendo en cuenta la resolución 8430 de 1993 del ministerio de salud, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, se toman los aspectos éticos como requisitos para el desarrollo de la actividad investigativa en salud.

Prevalecerá el criterio del respeto a la dignidad humana, la protección de sus derechos y su bienestar (artículo 5).

Se ajustará a los principios científicos y éticos, se fundamentará en la experimentación previa en otros hechos científicos, contará con el Consentimiento Informado, en este caso, de forma verbal a su representante legal y se llevará a cabo cuando se obtengan las autorizaciones de los comités correspondientes (artículos 6 y 16 parágrafo 1).

Además, se protegerá la privacidad de cada uno de los individuos sujetos a investigación, en este caso solo el investigador principal tendrá acceso a la información que pueda identificar al paciente y se dará un código a cada formato de recolección para el manejo de base de datos (artículo 8).

Para determinar el riesgo a que estarán expuestos los sujetos de investigación, se tomará en cuenta el artículo 11, que determina este trabajo como investigación con riesgo mínimo y se usarán los protocolos ya existentes de estudio diagnóstico y manejo.

Es importante destacar que se suspenderá la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño para la salud del sujeto en quien se realice la

investigación. Así mismo, será suspendida de inmediato para aquellos sujetos de investigación que así lo manifiesten (artículo 12).

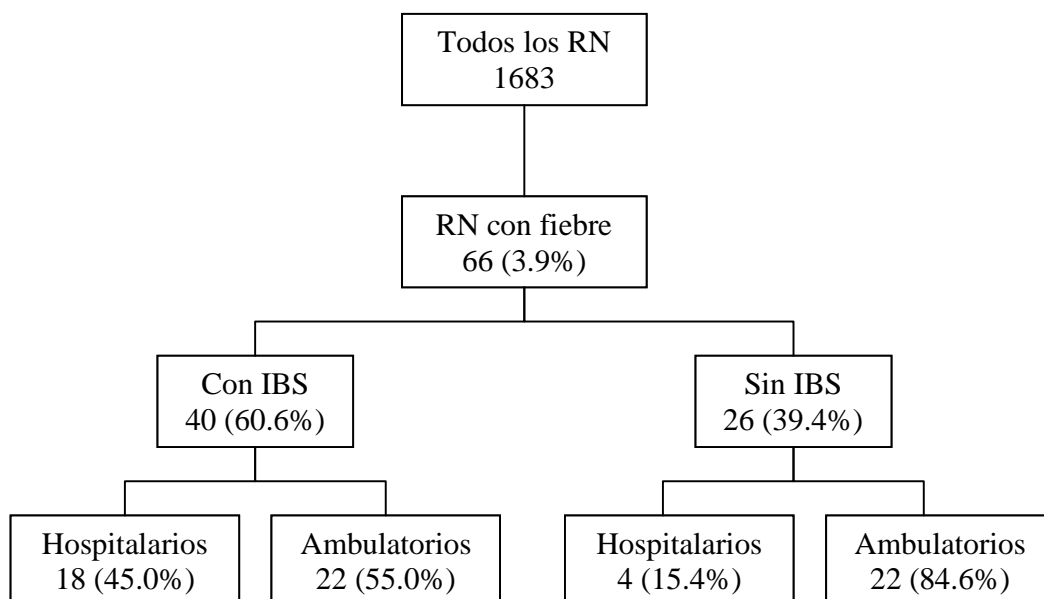
Como la investigación se realizará en recién nacido, se tendrán en cuenta los artículos de los que consta el capítulo III y IV, que hablan de las investigaciones en menores de edad y en recién nacidos.

6. RESULTADOS

EVALUACIÓN INICIAL

Características sociodemográficas. Durante el periodo de estudio se hospitalizaron en el servicio de Recién Nacidos del HUS 1683 neonatos, de los cuales 66 (3,9%) cumplieron los criterios de inclusión; esto significa en promedio un caso cada 8.3 días (Figura 1). Un total de 28 (42.4%) neonatos procedían de Bucaramanga, 17 (25.8%) de los restantes municipios del Área Metropolitana y 21 (31.8%) de municipios de fuera de la misma, uno de los cuales venía de otro departamento; 14 (21.2%) procedían de zona rural. Dos (3.0%) de los pacientes eran de estrato socioeconómico medio y 64 (97.0%) eran del bajo; 48 (72.3%) pertenecían al régimen subsidiado del SGSSS y 18 (27.7%) al de vinculados.

Figura 1. Pacientes ingresados a la unidad de Recién Nacidos de HUS entre febrero de 2006 y julio de 2007.



Antecedentes perinatales. La edad de las madres osciló entre 15 y 43 años, con promedio de 24.7 años; el 50% de las madres tenía entre 20 y 29 años. La escolaridad de las madres osciló entre 1 y 16 años aprobados, con promedio de 7.5 años; 24 (36.4%) cursaron solo algún grado de primaria, 36 (54.5%) alguno de bachillerato, 4 (6.1%) realizaron algún nivel de estudios superiores y dos no aportaron tal información. Un total de 27 (40.9%) de los neonatos eran el primero de tales madres, 17 (25.8%) el segundo, 19 (25.8%) era del tercero al 5º, y 3 (4.6%) entre el 6º y el 13º. Ocho (12.1%) de las madres no realizaron control prenatal, 19 (28.8%) asistieron entre 1 y 3 veces al control prenatal, 32 (48.5%) entre 4 y 6 veces y 7 (10.6%) entre 7 y 9 veces. Nueve (13.6%) de ellas tuvieron infección urinaria durante el último mes de embarazo y 12 (18.2%) ruptura prematura de membranas, la cual osciló entre 5 y 32 horas antes del parto, con promedio de 17.8 horas.

Ingresaron al estudio 43 (65.2%) varones y 23 (34.8%) mujeres, todos menos tres (4.5%) producto de un embarazo único. El peso al nacer osciló entre 1,070 y 4,440 grs., aunque en un paciente no fue posible obtener este dato; el 50% de los neonatos pesaron al nacer menos de 3,200 grs., y 13 (20.0%) de 2,500 grs. o menos. El 50% de los varones pesaron menos de 3,250 grs., mientras que el 50% de las mujeres pesaron menos de 2,795 grs., con una diferencia promedio de 453 grs. a favor de los varones ($p = 0.014$). La edad gestacional al nacer estuvo entre 28 y 43 semanas; 4 (9.1%) tenían menos de 32 semanas de gestación, 10 (15.2%) entre 32 y 36 semanas, 45 (68.2%) entre 37 y 41 semanas y 3 (4.6%) más de 41

semanas. Un total de 22 (33.3%) pacientes habían nacido por cesárea. Al igual que el peso al nacer, la edad gestacional de los hombres era en promedio 1.31 semanas mayor que el de las mujeres ($p = 0.044$). Un total de 22 (33.3%) los 66 neonatos habían nacido por cesárea.

Antecedentes del neonato. En términos generales y al momento de la detección del síndrome febril, 33 (50.0%) de los pacientes estaban previamente sanos según los criterios expresados anteriormente; 22 (33.3%) de los neonatos estaban hospitalizados, 19 (86.4%) de ellos en el HUS; los restantes 44 (66.7%) presentaron el cuadro febril fuera de cualquier institución de salud. A su vez, 9 (13.6%) RN habían estado hospitalizados con anterioridad, 7 de los cuales presentaron el cuadro febril luego de ser dados de alta, mientras que los dos restantes presentaron el cuadro febril durante una segunda hospitalización. De estos nueve pacientes, 3 (4,5%) reingresaron dentro de las 72 horas luego del alta.

Al momento del ingreso, 33 (50.0%) neonatos estaban siendo alimentados exclusivamente con leche materna, 3 (4.6%) con fórmula y 30 (45.4%) recibían alimentación mixta. En 4 (6.1%) RN existía el antecedente de contacto con un conviviente que experimentaba una enfermedad infectocontagiosa. Habían recibido la primera dosis de vacuna contra hepatitis B (**VHB**) 43 (65.2%) neonatos; trece (30.3%) fueron vacunados el mismo día del cuadro febril, 1 (2.3%) el

segundo día, 5 (11.6%) en los tres días previos al inicio del cuadro, 8 (18.6%) entre 4 y 7 días antes, y los restantes 16 (37.2%) entre 4 y 28 días antes.

Características del cuadro clínico inicial. La edad que tenían los pacientes al momento del inicio del cuadro febril osciló entre 1 y 30 días; 21 (31.8%) presentaron el cuadro en las primeras 72 horas de vida, y 29 (43.9%) en la primera semana. Cerca de la mitad de los pacientes (32 neonatos, 48.5%) se presentaban al momento de la evaluación con rechazo del alimento; en 19 (28.8%) se refería que el cuadro febril era de tipo persistente. La temperatura con la que se confirmó la presencia de fiebre osciló entre 38.0 y 39.6 °C; 23 (34.9%) tenían entre 38.0 y 38.4 °C, 20 (30.3%) entre 38.5 y 38.9 °C, 21 (31.8%) entre 39.0 y 39.4 °C, y, finalmente, 2 (3.0%) entre 39.5 y 39.6 °C.

Al momento de la evaluación, 19 (28.8%) fueron encontrados como de aspecto tóxico, 25 (37.9%) alteración de la conciencia, 28 (42.4%) con llenado capilar moderadamente alterado (3 a 4 seg.), uno (1.5%) con deshidratación, 20 hipoactivos (30.3%) y 14 (21.2%) con hipotonía.

En 20 de los 66 neonatos (30.3%) fue evidente al momento de la evaluación un potencial foco infeccioso: en piel 6 (30.0%) pacientes, en el aparato respiratorio 5 (25.0%), en el sistema nervioso central en 5 (25.0%), en el aparato gastrointestinal en 4 (20.0%) y el urinario uno (5.0%), un paciente tenía dos focos.

Coomorbilidad, cultivos y diagnósticos definitivos. Un total de 14 (21.2%) RN eran pretérmino, 8 (2.1%) presentaban alguna malformación mayor (tres con mielomeningocele, y un caso con cada uno de los siguientes: atresia de esófago, pseudohermafroditismo, cardiopatía compleja, hiperplasia pilórica y otro con hidronefrosis), 6 (9.1%) ictericia (cinco por incompatibilidad ABO y uno por isoimmunización Rh), y dos (3.3%) presentaban masa en cuello que fueron considerados como absceso.

Se hemocultivó a 61 (92.4%) pacientes, de los cuales 15 (24.6%) fueron positivos, 12 (80.0%) en las dos muestras tomadas y 3 (20.0%) en una sola de ellas. Entre los pacientes con cultivo positivo en las dos muestras, 11 presentaban el mismo microorganismo, mientras en el otro se detectaron agentes diferentes, considerados patógenos. Por otro lado, se hizo cultivo de orina en 51 (77.3%) pacientes, siendo positivo en 8 de ellos (15.7%), y se cultivó LCR en 52 (78.8%) pacientes, siendo positivo en uno (1.9%). No se hicieron cultivos de otros tejidos o muestras. En la tabla 1 se aprecia la relación de microorganismos detectados por cada una de las muestras analizadas.

Tabla 1. Microorganismos aislados entre los neonatos hospitalizados en el HUS por síndrome febril entre febrero de 2006 y julio de 2007.

Microorganismo	Hemocultivo (n = 61)*	Urocultivo (n = 51)	Cultivo LCR (n = 52)
<i>S. epidermidis</i>	5 (8.2%)	-	-
<i>S. aureus</i>	3 (4.9%)	-	-
<i>K. pneumoniae</i>	3 (4.9%)	4 (7.8%)	-
<i>E. coli</i>	2 (3.3%)	3 (5.9%)	-
<i>P. aeuroginosa</i>	-	1 (2.0%)	-
<i>E. faecalis</i>	1 (1.6%)	-	-
<i>A. baumannii</i>	1 (1.6%)	-	-
<i>S. agalactiae</i>	-	-	1 (1.9%)
<i>Candida spp</i>	2 (3.3%)	-	-
Negativo	45 (73.8%)	43 (84.3%)	51 (98.1%)

*Un paciente presentó dos bacterias diferentes

Al final del proceso de evaluación de los pacientes, se encontró IBS en 40 (60.6%) de los pacientes y Síndrome Febril en los 26 (39,4%) restantes, uno de ello con infección respiratoria alta, con contacto familiar (Tabla 2).

Tabla 2. Diagnósticos finales en los neonatos con Infección Bacteriana Severa, hospitalizados en el HUS por síndrome febril entre febrero de 2006 y julio de 2007.

Sistema*	Casos	%
<i>Aparato urinario</i>		
Infección Urinaria	12	28.5
<i>Sistema nervioso central</i>		
Meningitis	6	14.3
<i>Piel</i>	5	12.0
Onfalitis	2	4.8
Absceso cuello	2	4.8
Piodermatitis	1	2.4
<i>Aparato respiratorio</i>		
Neumonía	4	9.5
<i>Aparato gastrointestinal</i>		
Enterocolitis necrotizante	4	9.5
Enfermedad diarreica	3	7.1
aguda	1	2.4
<i>Síndrome Febril sin foco</i>	11	26.2

*Dos pacientes presentaron dos focos infecciosos

ANÁLISIS DE SUBGRUPOS

Presentación hospitalaria de la fiebre. Se comparó a los 22 neonatos que estaban hospitalizados al momento de presentar el cuadro febril, con los 44 que estaban en ese momento en casa, que se puede apreciar en la tabla 3. En ella es evidente que los neonatos que enfermaron en casa eran con más frecuencia de zona urbana, su embarazo tuvo más controles prenatales, pesaron más con mayor edad gestacional y además, recibían con más frecuencia leche materna exclusiva como alimento. Estos niños habían sido vacunados contra el virus de la hepatitis B con mayor frecuencia que los hospitalizados, mientras que estos últimos venían recibiendo con más frecuencia antibióticos ($p < 0.001$).

En relación con el cuadro clínico, era más frecuente entre los neonatos hospitalizados tener historia de rechazo de alimentos, así como tener aspecto tóxico y otras alteraciones clínicas, como hipoactividad e hipotonía ($p < 0.001$).

Tabla 3. Diferencias en aspectos sociodemográficos y del cuadro clínico entre los neonatos con síndrome febril hospitalizados y los que estaban en casa y que fueron atendidos en el HUS entre febrero de 2006 y julio de 2007

Característica*	Sitio de inicio		Valor de p
	Ambulatorio (n = 44)	Hospitalario (n = 22)	
<i>Aspectos sociodemográficos</i>			
Vinculado al SGSSS	7 (31.8%)	10 (22.7%)	0.587
Procede Bucaramanga	22 (50.0%)	6 (27.3%)	0.078
De área rural	5 (11.4%)	9 (40.9%)	0.006
Edad de la madre (años)	23 (20-28.5)	25 (20-30)	0.402
Estudios de la madre (años)	8 (5-11)	7 (5-9)	0.463
Primera gestación	20 (45.5%)	7 (31.8%)	0.288
Controles prenatales	4.5 (3.5-6)	2 (1-4)	<0.001
Parto por cesárea	12 (27.3%)	10 (45.5%)	0.140
Historia de IVU	6 (13.6%)	3 (13.6%)	1.000
Historia de RPM	6 (13.6%)	6 (27.3%)	0.176
Tiempo de RPM (hrs)	15 (7-25)	20.5 (17-24)	0.523
<i>Características neonatales</i>			
Hombres	30 (66.2%)	13 (59.1%)	0.465
Gemelar	1 (2.3%)	2 (9.1%)	0.210
Peso al nacer (gr)	3337 (3000-3500)	2715 (2320-3200)	<0.001
Edad gestacional (sem)	39 (38-40)	37 (34-39)	<0.001
Alimentación			
<i>Leche materna</i>	30 (68.2%)	3 (13.6%)	<0.001
<i>Fórmula</i>	- (-)	3 (13.6%)	
<i>Mixta</i>	14 (31.8%)	16 (72.8%)	
Infecciones en convivientes	4 (9.1%)	- (-)	0.145
Vacunación contra virus HB	38 (86.4%)	5 (22.7%)	<0.001
Tiempo entre HBV y fiebre	4.5 (1-10)	8 (5-11)	0.442
Hospitalización previa	7 (15.9%)	2 (9.1%)	0.447
Uso previo de antibióticos	7 (15.9%)	16 (72.7%)	<0.001
<i>Características del cuadro clínico</i>			
Edad de inicio (días)*	9 (3-16)	10 (5-17)	0.205
Rechazo de alimentos	18 (40.9%)	14 (63.4%)	0.082
Temperatura (°C)	38.5 (38.3-39.0)	38.8 (38.5-39.0)	0.618
Aspecto tóxico	4 (9.1%)	15 (68.2%)	<0.001
Alteración de conciencia	13 (29.6%)	12 (54.6%)	0.048
Llenado capilar 3 a 4 seg	16 (36.4%)	12 (54.6%)	0.150
Deshidratado	1 (2.3%)	- (-)	0.476
Hipoactividad	6 (13.6%)	14 (63.6%)	<0.001
Hipotonía	3 (6.8%)	11 (50.0%)	<0.001
Infección Bacteriana Severa	22 (50.0%)	18 (81.8%)	0.020

* Las variables continuas están expresadas como mediana y RIQ

En cuanto al diagnóstico final, los pacientes hospitalizados tienen más probabilidad de tener un proceso infeccioso (localizado, sistémico o ambos) que los procedentes de fuera de las instituciones de salud (81.8% vs 50.0%, RR 2.743 –IC95% 1.047-7.184, p= 0.020).

Foco infeccioso evidente al ingreso. No se presentó diferencia en los aspectos sociodemográficos ni antecedentes maternos. Los pacientes con foco evidente tenían más edad de nacimiento y más días desde la aplicación de la VHB (p<0.001). Además, tienen más riesgo de tener un proceso bacteriano severo que los que no tienen foco evidente (95.0% vs 45.7%; RR 2.081, IC95% 1.495-2.897, p <0.001).

Infección bacteriana severa. Se agruparon todos los datos de los pacientes con IBS y se compararon con los pacientes sin IBS (Tabla 4). No se presentó diferencia en los aspectos sociodemográficos ni en los antecedentes maternos. En la evaluación inicial, se logró comprobar asociación con IBS el estar hospitalizado (RR 1.305; IC95% 1.067- 1.600) y tener un foco evidente (RR 1.553; IC95% 1.157- 2.089), al igual que el uso previo de antibióticos. Las características del cuadro clínico como la mayor edad al inicio de los síntomas, el llenado capilar lento (3 – 4 segundos) y estar hipotónico, en el examen físico, también presentaron diferencias estadísticamente significativas (p <0.01).

Como principal causa infecciosa dentro los pacientes con IBS, se encuentra la infección urinaria en 12 pacientes (28,5%), le siguen en este estudio 6 (14,3%) pacientes con meningitis y 5 (12,0%) con infección de piel y tejidos blandos.

Tabla 4. Diferencias en aspectos sociodemográficos y del cuadro clínico entre los neonatos con y sin infección bacteriana severa hospitalizados por síndrome febril en el HUS entre febrero de 2006 y julio de 2007.

Característica*	Infección bacteriana severa		Valor de p
	Si (n = 40)	No (n = 26)	
<i>Aspectos sociodemográficos</i>			
Vinculado al SGSSS	13 (32.5%)	4 (15.4%)	0.156
Procede Bucaramanga	17 (42.5%)	11 (42.3%)	0.988
De área rural	9 (22.5%)	5 (19.2%)	0.751
Edad de la madre (años)	22 (20-28.5)	25.5 (20-29)	0.835
Estudios de la madre (años)	7.5 (5-11)	7 (4-10)	0.695
Primera gestación	19 (47.5%)	8 (30.8%)	0.177
Controles prenatales	3.5 (2-5)	5 (3-5)	0.053
Parto por cesárea	14 (35.0%)	8 (30.8%)	0.722
Historia de IVU	6 (15.0%)	3 (11.5%)	0.638
Historia de RPM	5 (12.5%)	7 (26.9%)	0.138
Tiempo de RPM (hrs)	24 (19-26)	17 (7-22)	0.168
<i>Características neonatales</i>			
Hombres	25 (62.5%)	18 (69.2%)	0.575
Gemelar	2 (5.0%)	1 (3.9%)	0.826
Estaba hospitalizado	18 (45.0%)	4 (15.4%)	0.013
Peso al nacer (gr)	3050 (2550-3360)	3294 (2810-3470)	0.162
Edad gestacional (sem)	39 (36-40)	38.5 (37-40)	0.905
<i>Alimentación</i>			
<i>Leche materna</i>	16 (40.0%)	17 (65.4%)	0.219
<i>Fórmula</i>	2 (5.0%)	1 (3.9%)	
<i>Mixta</i>	22 (55.0%)	8 (30.8%)	
Infecciones en convivientes	3 (7.5%)	1 (3.9%)	0.543
Vacunación contra virus HB	23 (57.5%)	20 (76.9%)	0.106
Tiempo (días) entre HBV y fiebre	12 (6-16)	1 (1-5)	<0.001
Vacuna HB 3 días previos	7 (17.5%)	17 (65.4%)	<0.001
Hospitalización previa	6 (15.0%)	3 (11.5%)	0.639
Uso previo de antibióticos	18 (45.0%)	5 (19.2%)	0.032
<i>Características del cuadro clínico</i>			
Edad de inicio (días)*	14 (7-19)	3 (2-10)	0.001
Rechazo de alimentos	23 (57.5%)	9 (34.6%)	0.069
Temperatura (°C)	38.7 (33.3-39.1)	38.6 (33.2-39.0)	0.360
Aspecto tóxico	14 (35.0%)	5 (19.2%)	0.167
Alteración de conciencia	17 (42.5%)	8 (30.8%)	0.337
Llenado capilar 3 a 4 seg.	22 (55.0%)	6 (23.1%)	0.010
Deshidratado	1 (2.5%)	-	0.417
Hipoactividad	15 (37.5%)	5 (19.2%)	0.115
Hipotonía	12 (30.0%)	2 (7.7%)	0.030
Foco infeccioso evidente	19 (47.5%)	1 (3.9%)	<0.001

* Las variables continuas están expresadas como mediana y RIQ

La historia de haber recibido VHB se muestra como factor protector (RR 0.489; IC95% 0.261-0.916), es decir, que los pacientes que recibieron esta vacuna y presentaron fiebre en los tres siguientes días, tienen menor probabilidad de tener una IBS. Con respecto a la prematuridad, no fue posible establecer asociación, porque los modelos no convergen, posiblemente por el tamaño de la muestra.

Criterios de Bajo Riesgo. Se aplicaron los criterios de Rochester y se anidaron en una tabla de dos por dos (Tabla 5), encontrando una sensibilidad del 92.5% (IC 78.5-98.0) y una especificidad de 53.8% (IC 33.7-72.9), con valor predictivo positivo de 75.5%(IC 60.8-86.2) y valor predictivo negativo de 82.4% (IC 55.8-95.3), quedando clasificados tres pacientes como Bajo Riesgo, dos con sepsis por E. epidermidis y un paciente con sepsis temprana. La Concordancia observada fue de 77,3% (IC 65.3 – 86,6) con una concordancia esperada del 55.5% y valor de Kappa 0.493 (IC 0.264 – 0.722).

Tabla 5. Capacidad predictiva de los criterios de rochester para el diagnóstico de síndrome febril en recién nacidos

	IBS	No IBS	
Alto Riesgo	37	12	49
Bajo Riesgo	3	14	17
	40	26	

Mortalidad. De los 66 pacientes del estudio, se presentaron 2 (3,0%) fallecidos. El primero, nacido en la institución, con diagnóstico de atresia esofágica, que venía recibiendo manejo antibiótico, en su tercer día de recuperación posquirúrgica, presenta vómito y distensión abdominal, con hemocultivos y urocultivo positivos para E. coli, sin poder tomar punción lumbar por inestabilidad hemodinámica, fallece a los diez días del pico febril. El segundo paciente, remitido de un Hospital Local del departamento, recibiendo manejo antibiótico de primera línea por sospecha de sepsis por ruptura prematura de membranas de 19 horas, presenta distensión abdominal por lo cual es remitido a nuestra institución, falleciendo a los tres días del inicio del cuadro, con diagnóstico de enterocolitis necrotizante Ila, con hemocultivos positivos para *Cándida spp.*

7. DISCUSIÓN

Infección Bacteriana Severa. Comparando nuestro estudio con la literatura, no encontramos uno de similares características, pues ninguno de ellos incluyó pacientes hospitalarios que presentaran fiebre, otros, tenían dentro de sus criterios de exclusión el tener un foco infeccioso o no ser Previamente Sano. Esto puede explicar el visible aumento del porcentaje de IBS, que fue del 60,6% contra 6% - 28% dependiendo de la publicación (1-4, 6, 8, 12-16, 21, 24, 27, 29, 51)

Como principal causa infecciosa dentro los pacientes con IBS, se encuentra la infección urinaria (28,5%) que corresponde a lo descrito en la literatura mundial (8, 9, 12, 13, 15, 24, 27, 51), de los cuales 3 (25.0%) pacientes con urocultivo positivo (2 por *K. pneumoniae* y 1 por *P. aeruginosa*), tenían examen de orina totalmente normal, lo cual muestra la importancia de cultivar todas las muestras de orina, que también es una recomendación que se encuentra referida para los neonatos (8, 11, 12, 47).

Con respecto a los organismos cultivados, encontramos que la gran mayoría fueron bacterias y en dos casos hongos (tabla 1), que al compararlos con lo descrito, no encontramos hallazgos similares (8, 9, 11, 12, 6, 45). Solo un paciente se presentó con cultivo positivo para *S. agalactiae*, el cual se halló en líquido cefalorraquídeo. Los dos pacientes cultivados con *Cándida* spp., fueron

pretérminos que se encontraban hospitalizados con más de 15 días de nacidos, con diagnóstico de enterocolitis necrotizante, uno de los cuales falleció.

Es importante resaltar que los pacientes con mayor edad, que vienen recibiendo antibióticos, al igual que los que tienen un foco infeccioso al momento de la consulta, tienen mayor riesgo de presentar IBS, por lo cual hay que prestar atención a estos datos para incluirlos en el interrogatorio (8, 9, 12).

Factores de riesgo de Rochester. Durante años se han intentado establecer escalas de riesgo para el manejo de los lactantes febriles, siendo las mas conocidas Rochester, Filadelfia y Boston, que se han aplicado a neonatos. Aunque en niños mayores de un mes han logrado establecer sensibilidad y valores predictivos negativos adecuados y hay artículos donde se plantea controversia por hallazgos muy similares en neonatos, aun hay pacientes con infección bacteriana severa que quedan por fuera de los criterios, como meningitis e infecciones urinarias, con alto riesgo de complicaciones y secuelas; en nuestro estudio, no se logro obtener valores adecuados, quedando por fuera pacientes con bacteriemia.

También es importante entender, que existen otras escalas propias de cada centro de atención (4, 25, 27) que no han sido validadas en otras instituciones, pero que sobre todo, cuentan con condiciones propias de cada región, como la posibilidad de acceder rápidamente al servicio de urgencias o inclusive valoraciones en casa o llamadas al pediatra para seguimiento de cada paciente. En nuestro estudio el

75.8% de las maternas, no terminó el bachillerato, sin existir diferencia entre los grupos, pero puede condicionar el pobre entendimiento de las recomendaciones y los signos de alarma para la reconsulta, en caso de decidir manejo ambulatorio por ser considerado como bajo riesgo según la escala.

Diagnósticos diferenciales. Con respecto a otras causas de síndrome febril descritas en la literatura y que fueron interrogadas en este estudio como la pérdida excesiva de peso luego del nacimiento, madres primigestantes con mala técnica de lactancia materna, parto por cesárea o con analgesia epidural, deshidratación hipernatrémica, entre otras, no se encontró relevancia estadística. Con respecto al aumento del síndrome febril en neonatos a quienes les fue aplicada la vacuna contra Hepatitis B, parece existir menor probabilidad de tener IBS, en aquellos con el antecedente de aplicación tres días antes del inicio de la fiebre, dato que debe ser recolectado en todas las historias de admisión (1, 39, 40).

Debilidades y fortalezas. Encontramos que no fue posible realizar cultivos a todos los pacientes, con respecto a los hemocultivos por ausencia de estos en la institución en algunas épocas del año; los cultivos de orina, por la tendencia a obviar este examen si el reporte general de orina es normal, a pesar de estar descrito que aun sin ninguna alteración, se presentan urocultivos positivos con patógenos conocidos; otro factor fue la forma de recolección de la orina, ya que la mayoría fueron tomadas a través de bolsa recolectora (56,1%). Aun existe temor a realizar punción lumbar a todos los pacientes febriles, a pesar de saber que no

se requiere tener síntomas como convulsiones o apnea, para hacerla (8, 9, 12-14). No realizamos cultivos de anaerobios en pacientes de riesgo ni tamizajes virales (23, 26, 51), como tampoco se midieron otros reactantes de fase aguda como la procalcitonina (53). Como fortaleza encontramos que al ser un estudio prospectivo, obtuvimos todos los datos de los pacientes planteados previamente en el protocolo de investigación, sobre todo los datos clínicos del aspecto tóxico que corresponde a la percepción del clínico que en algunos casos no queda consignada en la historia clínica. Además, aumentando el tamaño de la muestra, podríamos encontrar otros datos con significado estadístico planteados en la literatura, que se presentan con menor frecuencia.

8. CONCLUSIONES

El alto porcentaje de neonatos febriles con IBS y la dificultad para tener escalas de riesgo válidas que capten todos los pacientes enfermos, ratifica la conducta mundial de hospitalizar a todos los RN con fiebre para estudio y manejo antibiótico, hasta poder establecer un diagnóstico presuntivo, con los reportes de los cultivos y la evolución clínica de cada paciente, a pesar de encontrar publicaciones que parecen mostrar mejores estadísticas, pero que dejan fuera de los grupos de alto riesgo de IBS, a pacientes con infección urinaria, meningitis y bacteriemia; no será posible incentivar la conducta de manejo ambulatorio, hasta no tener estudios reproducibles en nuestro medio, teniendo en cuenta las condiciones propias de los países en desarrollo.

En las historias clínicas, se deben tener en cuenta datos como el uso previo de antibióticos, conocer acerca del uso de la VHB, con los días desde su aplicación, al igual que características clínicas sutiles como alteración del llenado capilar e hipotonía, por eso es importante realizar un examen físico cuidadoso y exámenes paraclínicos completos según los protocolos de cada institución y teniendo en cuenta la revisión de la literatura.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. A Maayan-Metzger, R Mazkereth and J Kuint. Fever in healthy asymptomatic newborns during the first days of life. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88:F312.
2. M D Baker, L M Bell, J R Avner. Outpatient management without Antibiotics of Fever in selected Infants. The NEJM Vol 329:1437-1441 November 11, 1993.
3. H Paganini, J P. Garrahan. La fiebre como marcador de enfermedad severa. Boletín de atención primaria de la salud. Vol 2 –Nº 12- Julio 2004.
4. M Diaz Alvares, O Moreno Vázquez, M T Fernández De La Paz, lic. H Martínez Canalejo. Eficacia de la aplicación de criterios de bajo riesgo de infección bacteriana severa en recién nacidos febriles. Rev Cubana pediatr v.68 n.3 sep-dic 1996.
5. P C Ferrera, J M Bartfield, H S Snyder. Neonatal fever: utility of the Rochester criteria in determining low risk for serious bacterial infections. Am J Emerg Med 1997 May; 15(3): 299-302.
6. S Voora, G Srinivasan, LD Lilien, TF Yeh and RS Pildes. Fever in full-term newborns in the first four days of life. Pediatrics, Vol 69, Issue 1, pp. 40-44, 01/01/1982.
7. E O Abeyá Gilardon. La fiebre es sólo hipertermia?. Boletín de atención primaria de la salud. Vol 2 - Nº 12- Julio 2004

8. J Hengst. The role of C - reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis. *Adv Neonatal Care*. 2003; 3(1):3-13.
9. M A González, M A Caraballo. Sepsis neonatal y prematuridad. *Revista de Postgrado de la VIa Cátedra de Medicina - Nº 160 – Agosto 2006*: 22-28
10. J. Fernández-Guisasola, C. Delgado, G. Rodríguez. Analgesia epidural obstétrica, fiebre materna y parámetros de bienestar neonatal. *Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación*. 2005; 52: 217-221.
11. T Brousseau, G. Q. Sharieff. Newborn Emergencies: The First 30 Days of Life. *Pediatr Clin N Am*. 2006; 53: 69–84.
12. P Ishimine. Fever without source in children 0 to 36 months of age. *Pediatr Clin N Am*. 2006; 53: 167-194
13. L. J. Baraff, D. L. Schriger. With fever without source practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age. *Pediatrics*. 1993; 92: 1-12.
14. M. B. Harper. Update on the management of the febrile infant. *Clin Ped Emerg Med*. 2004; 5: 5-12.
15. H. A. Kadish, B. Loveridge. Applying outpatient protocols in febrile infants 1-28 days of age: can the threshold be lowered? *Clin Pediatr (Phila)* 2000; 39: 81.

16. G. J. Escobar. The neonatal "sepsis work-up": personal reflections on the development of an evidence-based approach toward newborn infections in a managed care organization. *Pediatrics*. 1999; 103: 360.
17. Rojas E., Sarmiento F. *Pediatría: diagnóstico y tratamiento*. 2 Ed. Santa fe de Bogotá: 2003.
18. J L Orfali. Sepsis Neonatal. Nuevas Estrategias Terapéuticas. *Rev Ped Elec* [En Línea] 2004, Vol 1, N° 1.
19. M J Penagos, R D Berrón, M L García, J M Zaragoza. El sistema inmune del recién nacido. *Alerg Asma Inmun Ped* 2003 May; 12(2): 63-68.
20. Solá A, Rogido M. *Cuidados especiales del feto y el recién nacido*. 3° Ed. Buenos Aires: 2001.
21. J S Gerdes. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatric Clin North Am* 2004; 51: 939-959.
22. P Rudd. Is there a place for "drive thru" management of neonatal fever? Not yet! *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal*. 2007; 92: F2-F3.
23. M Fatahzadeh, R. A. Schwartz. Human herpes simplex virus infections: Epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57: 737-63.
24. M D Baker, MD; L M Bell, MD. Unpredictability of serious bacterial illness in febrile infants from birth to 1 month age. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 508-511.

25. M Diaz Alvares, M T Fernández De La Paz, O Moreno Vázquez. Protocolo de atención del recién nacido febril sin signos de focalización. Rev Cubana pediatr v.69 n.3 sep-dic.1997.
26. M. O. Titus, S.W. Wright. Prevalence of serious bacterial infections in febrile infants with respiratory syncytial virus infection. Pediatrics. 2003; 11: 282-284.
27. R. G. Bachur, M. B. Harper. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. Pediatrics. 2001; 108: 311-316.
28. A. K. Deorari, H. Chellani. Clinico-epidemiological profile and predictors of severe illness in young infants (<60 days). Reporting to a Hospital in North India. 2007; vol 44: 739-748.
29. J. A. Jaskiewicz, C. A. McCarthy. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection—an appraisal of the Rochester criteria and implications for management. Pediatrics 1994; 94: 390-396.
30. M.K. Çaqlar, I. Özer, F.Đ. Altugan. Risk factors for excess weight loss and hypernatremia in exclusively breast-fed infants. Brazilia Journal of Medical and Biologica Research. 2006; 39: 539-544.
31. Manganaro R, Mami C, Marrone T, Marseglia L, Gemelli M. Incidence of dehydration and hypernatremia in exclusively breast-fed infants. J Pediatr 2001 Nov; 139(5):673-5.

32. O Peñalver Giner, J Gisbert Mestre, J Casero Soriano, A Bernal Ferrer, M Oltra Benavent, M Tomas Vila. Deshidratación hipernatrémica asociada a lactancia materna. *An Pediatr (Barc)* 2004; 61: 340 – 343
33. F. Tiker, B. Gurakan, H. Kilicdog, A Tarcan. Dehydration: the main cause of fever during the first week of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F373
34. I A Laing, C M Wong. Hyponatremia in the first few days: is the incidence rising?. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 87:F158.
35. J M Cerqueira. Efectos de la analgesia epidural en la temperatura materna y neonatal. XIX Congreso Español De Medicina Prenatal Oct 2003.
36. Vinson DC, Thomas R, Kiser T. Association between epidural analgesia during labor and fever. *J Fam Pract* 1993 Jun;36(6):617-22
37. F Tiker, B Gurakan. Week of life dehydration: the main cause of fever during the first. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal.* 2004; 89: 373-374.
38. J. M. Perlman. Hyperthermia in the delivery: potential impact on neonatal mortality and morbidity. *Clin Perinatol.* 2006; 33: 55- 63.
39. N Linder, M Raz, L Sirota, B Reichman, D Lubin, J Kuint. Unexplained fever in neonates maybe associated with hepatitis B vaccine. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81: 206-207 Nov.
40. A. S. Yu, R. C. Cheung. Hepatitis B Vaccines. *Infect Dis Clin N Am.* 2006; 20: 27–45.

41. S. Oddie, S. Richmond, M. Coulthard. Hyponatremic dehydration and breast feeding: a population study. *Arc. Dis Child* 2001; 85; 318-320.
42. P Brockmann, X Ibarra. Etiología del síndrome febril agudo sin foco en niños bajo 36 meses de edad que consultan a un servicio de urgencia. *Rev Chil Infect.* 2007; 24 (1): 33-39
43. P Ventura Juncá. Termoregulacion. *Early Hum Dev* 2001 May; 62(2):149-58.
44. J Mancilla Ramirez. Fisiopatología y manejo actuales de la fiebre en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2002; Vol 59(7): 446-460
45. J. Gerdes. Bacterial infection of precocious beginning. *Pediatric Clin North América.* 2004; 51: 939–959.
46. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. Centers for Disease Control and Prevention, morbidity and mortality weekly report. 1997; May 02, 46(RR10): 1-55.
47. A. R. Schroeder, T. B. Newman, R. C. Wasserman. Choice of urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infection in young, febrile infants. *Arch Pediatr Adolesc med.* 2005; vol 159, oct.
48. P C Ng. Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal.* 2004; 89: 229-235.

49. G. D. Coto, A. Ibáñez. Protocolo diagnóstico-terapéutico de la sepsis neonatal. Bol Pediatr. 2006; 46(supl. 1): 125-134.
50. N. Maheshwari. How useful is C-reactive protein in detecting occult bacterial infection in young children with fever without apparent focus? Arch. Dis. Child. 2006; 91: 533-535.
51. Health Policy & Clinical Effectiveness Program. Fever of uncertain source in infants 60 days of age or less. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. 2003
52. K. Berger, R. Derr, S. J. Teach. Bacterial infections in infants 60 days and younger. Arch Pediatr Adolesc Med. 1999; vol 153: 611-614.
53. A Jonguitud, H Villa. ¿Es frecuente la deshidratación hipernatrémica como causa de readmisión hospitalaria en recién nacidos? Rev Chil Pediatr 76 (5). 2005: 471-478.
54. D Herd. In children under age three does procalcitonin help exclude serious bacterial infection in fever without focus? Arch. Dis. Child. 2007; 92:362-364.