

PROPUESTA DE ESTUDIO

MANEJO DEL PACIENTE CON FIEBRE SIN FOCO DE 3-36 MESES DE EDAD. DESCRIPCIÓN DEL ESTADO ACTUAL

Fecha: 14/03/2023

Autores e Instituciones, especificando investigador principal (IP):

Mireia Sensarrich Roset (IP) - Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Reyes Balcells Moliné - Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Xoan González Rioja - Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Irene Barceló - Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

CONTENIDO

1. TÍTULO Y RESUMEN

Manejo del paciente con fiebre sin foco de 3-36 meses de edad. Descripción del estado actual.

Justificación:

La fiebre sin foco (FSF) en el paciente de 3 - 36 meses con buen estado general (BEG) es una entidad muy frecuente en los servicios de urgencias pediátricos (SUP). Existen protocolos consensuados para el manejo clínico - terapéutico de este grupo de pacientes, a pesar de ello existen discrepancias entre centros en cuanto a ello. A su vez, dichos protocolos recogen el uso de antibioterapia empírica (una vez descartada focalidad de la fiebre) ante una analítica sanguínea de riesgo bacteriano para tratar la posibilidad de bacteriemia oculta (BO). Contrasta con diversos estudios actuales que demuestran que el riesgo de BO ha disminuido tras la introducción de la vacunación conjugada para neumococo 13-valente (PCV13) en 2010. Por ello, creemos necesario describir el manejo actual de este grupo de pacientes en nuestro medio.

Objetivos:

Principal: Describir las características de los pacientes de 3 - 36 meses con BEG que consultan a urgencias con FSF en nuestro medio, su manejo clínico - terapéutico y su evolución posterior.

Secundarios: Identificar parámetros clínicos y analíticos de riesgo de BO en estos pacientes. Determinar la prevalencia de BO en este grupo. Determinar la prevalencia de antibioterapia empírica en nuestra muestra.

Método: Estudio observacional prospectivo multicéntrico en el que se recogerán los datos de los pacientes con FSF 3-36 meses y BEG que consultan a SUP durante el período estimado de dos años. Se recogerán datos demográficos, clínicos, analíticos y terapéuticos.

Muestra: Incluiremos a todos los pacientes entre 3 - 36 meses atendidos en el SUP que presenten FSF y BEG, que no cumplan criterios de exclusión.

2. ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA Y REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

JUSTIFICACIÓN

La fiebre representa entre un 10 - 20% de las consultas en las urgencias pediátricas. Se denomina fiebre sin foco (FSF) a aquella con duración inferior a 72 horas (aunque algunos autores extienden este periodo a 5 - 7 días), cuyo origen no puede determinarse mediante una anamnesis y exploración física rigurosas. Representa un 20% de las consultas por fiebre ^{1,2}.

El manejo del paciente con fiebre sin foco entre 3 - 36 meses supone un reto para los médicos en los servicios de urgencias. Es una entidad muy frecuente en nuestro medio y aunque disponemos de guías y protocolos descritos por sociedades científicas sobre el manejo de estos pacientes ^{3,4}, en ocasiones se maneja de forma distinta según el profesional o la política de actuación de cada centro hospitalario. Es difícil seleccionar al paciente que requiere de pruebas complementarias, y una vez realizadas es compleja la interpretación de los resultados y actuación posteriores.

Es una práctica extendida el uso de antibioterapia empírica ante un paciente con hallazgos analíticos sugestivos de infección bacteriana por el riesgo de bacteriemia oculta. Aunque se recomiende su uso, no existen estudios que demuestren ventajas respecto a otras alternativas terapéuticas, como tampoco qué antibiótico usar ni la duración del mismo ^{5,6}.

Desde la introducción de vacunas contra *Haemophilus influenzae B (HiB)* en 1995 y posteriores antineumocócicas (en 2000 la conjugada para neumococo 7 (PCV7) y en 2010 de 13-valente (PCV13)), la prevalencia de bacteriemia oculta ha ido descendiendo. En la actualidad representa < 0,5 - 1% de los pacientes correctamente vacunados ^{5,7-12}. Además en este grupo de pacientes existe un riesgo mayor de infección de orina que de BO ^{6, 13-15}.

Otra de las dificultades que encontramos en este grupo de pacientes es la interpretación de los resultados analíticos. Los valores de riesgo usados se basan en estudios previos realizados en el periodo en que la prevalencia BO por neumococo era mayor. Además algunos valores como el de la proteína C reactiva difieren según las

guías y protocolos de actuación de cada centro ¹⁶⁻¹⁸. Se ha observado en las últimas revisiones un aumento del número de casos en relación a BO por otros patógenos distintos al neumococo como *E.coli*, *Salmonella spp*, *S.aureus* ^{6,19-21}, y actualmente no disponemos de estudios donde se analicen los parámetros analíticos de riesgo en este grupo de gérmenes ²²⁻²⁸.

La mayoría de protocolos seleccionan al paciente que requiere pruebas complementarias según el grado de temperatura y estado vacunal. Es de interés revisar ésta selección de pacientes, ya que el grado de temperatura de corte es un parámetro sobre el cuál no existe consenso claro y hay dificultades en su determinación (muchas veces la temperatura no está termometrada en domicilio, el uso de métodos distintos de recogida...) ²⁹.

Por estos motivos creemos de interés describir las características de este grupo de pacientes en nuestro medio y revisar su manejo en la actualidad.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Se espera obtener información detallada y precisa sobre el manejo y evolución de los pacientes con FSF de 3-36 meses y buen estado general para mejorar su atención clínica en el futuro. Podremos caracterizar la prevalencia de BO, que esperamos que sea baja tal y como se describe en la literatura. Se espera encontrar correlación entre hallazgos analíticos de riesgo de infección y la positividad de los hemocultivos, así como del uso de antibiótico empírico.

PRINCIPAL

Describir las características de los pacientes de 3 - 36 meses con buen estado general que consultan a urgencias con fiebre sin focalidad en nuestro medio, su manejo clínico - terapéutico y su evolución posterior.

SECUNDARIOS

- Identificar parámetros clínicos y analíticos de riesgo de BO en estos pacientes.
- Determinar la prevalencia de BO en este grupo.
- Determinar la prevalencia de antibioterapia empírica en nuestra muestra.

4. DISEÑO

Se recogerán los datos de los pacientes con fiebre sin foco entre 3 - 36 meses con buen estado general atendidos en los servicios de urgencias pediátricas.

La información inicial de los pacientes será obtenida por el médico responsable que atiende al paciente (cuestionario Anexo 1). Éste se encargará de valorar si el paciente presenta criterios de inclusión y exclusión. En caso que el paciente sea candidato a participar en el estudio, se ofrecerá a la familia de forma verbal y escrita la participación mediante un consentimiento informado (Anexo 2) que podrán aceptar o revocar según consideren.

Posteriormente el médico rellenará el cuestionario (Anexo 1) en el momento de la consulta que se custodiará en un lugar seguro y conocido por los investigadores. Posteriormente en el transcurso de 15 días de la atención, el investigador principal (IP) (y/o colaboradores) se encargarán de revisar los resultados de los cultivos, evolución, diagnóstico definitivo, etc. completando así el documento inicial (Anexo 1).

Una vez seleccionados los pacientes que se incluyen en el estudio y completado el cuestionario en papel, el IP de cada centro informatizará los datos rellenando la base de datos de REDCap - Research Electronic Data Capture. Se adjuntará enlace y se dará de alta al servicio REDCap para acceder al proyecto al IP de cada centro.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: estudio observacional prospectivo multicéntrico.

Población de estudio: pacientes entre 3 - 36 meses con fiebre sin foco y buen estado general atendidos en el servicio de urgencias pediátricas de los centros participantes durante un período de 2 años (octubre 2023 - octubre 2025).

Criterios de inclusión:

- Pacientes entre 3 - 36 meses de edad
- Fiebre sin foco (temperatura axilar $>38^{\circ}\text{C}$ registrada en domicilio o en urgencias, de menos de 72 horas de evolución, sin foco aparente de infección tras una anamnesis y exploración física completa)²¹
- Buen estado general (pacientes con triángulo de evaluación pediátrica estable (TEP) a su llegada a urgencias)

Criterios exclusión:

- Pacientes con fiebre > 72 horas de evolución
- Mal estado general (TEP inestable)
- Fiebre con focalidad clara durante la exploración o anamnesis (ej. otitis media, amigdalitis, cuadro respiratorio claro, auscultación patológica...)
- Pacientes inmunodeprimidos (paciente con patología oncológica, insuficiencia renal crónica, con tratamiento inmunosupresor, trasplante, afectado de drepanocitosis...)
- Portadores de catéter central
- Pacientes con tratamiento antibiótico activo

Variables a estudio:

Se recogerán variables epidemiológicas, clínicas, resultados de pruebas complementarias, tratamiento y evolución (detallado en Anexo 1 - cuaderno recogida de datos). Las variables son: edad, sexo, horas de fiebre, grado de temperatura máxima y a su llegada a urgencias, estado vacunación (número de dosis PCV 13), realización de pruebas complementarias (sí/no), aspirado nasofaríngeo (sí/no/resultado), analítica sanguínea (sí/no/resultado), hemocultivo (sí/no/resultado/si la obtención de la muestra ha sido en pico febril (sí/no)), despistaje de infección de orina (sí/no/resultado), urocultivo (sí/no/resultado), radiografía de tórax (sí/no/resultado), punción lumbar (sí/no/resultado), antibiótico (sí/no, cuál, número de dosis), alta/ingreso, reconsulta a urgencias, diagnóstico final.

En relación al resultado del hemocultivo. Definimos hemocultivo contaminado si se aísla una bacteria habitualmente contaminante en pacientes sin factores de riesgo. Se consideran contaminantes: Staphylococcus plasmocoagulasa negativo, Micrococcus, Clostridium sp., bacilos grampositivos, especies de Neisseria no patógenas, Streptococcus viridans, Streptococcus no hemolíticos, y differoides ³⁰.

Análisis estadístico**Estimación del tamaño muestral:**

El cálculo formal del tamaño muestral supone un reto en este estudio. Nuestro objetivo principal es describir el estado actual del manejo de este grupo de pacientes en nuestro medio, por lo que la colaboración del mayor número de centros, nos permitirá

obtener datos de forma más representativa. El período establecido de recogida de datos marcado es de 2 años.

Aun así, si tenemos en cuenta uno de los objetivos secundarios que es el cálculo de la prevalencia de BO en nuestro grupo de pacientes, procedemos a estimar el tamaño muestral. Se calcula un tamaño muestral de al menos 481 pacientes para estimar la prevalencia de bacteriemia oculta en pacientes con fiebre sin foco de edad entre 3 y 36 meses que consultan a urgencias de pediatría con una precisión del 0.5%, un nivel de confianza del 95%, una tasa de reposiciones no mayor del 5%, y asumiendo una tasa de pérdidas del 20%, asumiendo una prevalencia de bacteriemia oculta del 0.5%.

Para el cálculo muestral se ha utilizado la siguiente fórmula:

$$n = (Z^2 * p * (1-p)) / (d^2 * (1 - r)) / (1 - l)$$

Donde:

n: tamaño muestral necesario

Z: valor crítico de la distribución normal estándar correspondiente al nivel de confianza deseado. Para un nivel de confianza del 95%, $Z = 1.96$.

p: prevalencia esperada de bacteriemia oculta en la población de interés. En este caso, $p = 0.005$ (0.5%).

d: precisión deseada en la estimación de la prevalencia. En este caso, $d = 0.005$.

r: tasa de reposiciones esperada. En este caso, $r = 0.05$.

l: tasa de pérdidas esperada. En este caso, $l = 0.20$ (20%).

$$n = (1.96^2 * 0.005 * 0.995) / (0.005^2 * 0.95) / (1 - 0.20)$$

$$n = 480.20$$

Análisis:

En la descripción de las variables cuantitativas se facilitará la media y desviación estándar.

Las variables continuas que sigan una distribución normal se compararán mediante la prueba T de Student. Las variables continuas que no sigan una distribución normal, se describirán mediante la mediana y el rango intercuartílico y se compararán mediante la prueba de Mann-Whitney.

Las variables categóricas se describirán mediante frecuencias absoluta (número de casos) y relativa (porcentajes) y las comparaciones se realizarán con el test chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher.

El análisis estadístico se realizará utilizando el programa estadístico IBM SPSS versión 26.

En todos los casos el nivel de significación será el usual del 5% (alfa = 0.05).

Recogida de datos (algoritmo en Anexo 3)

El IP se encargará de informatizar la información obtenida por el médico responsable de la atención de los casos (el médico en urgencias rellenará un cuestionario en papel (Anexo 1). El IP u otros investigadores colaboradores (según se acuerde) completarán el Anexo 1 a los 15 días de la consulta para rellenar los datos con los resultados y la evolución. Posteriormente el IP informatizará el cuestionario en la base de datos REDCap al que se accederá mediante un enlace que se facilitará y al que sólo tendrá acceso el IP de cada centro. Se codificarán los números de historia para no detallar información confidencial de los pacientes.

En aquellos pacientes que no se incluyan en el estudio se deberá registrar los datos epidemiológicos, razón de no inclusión y diagnóstico final para el análisis posterior. Excepto aquellos pacientes que rechacen la participación.

REDCap es un software desarrollado en la Universidad Vanderbilt (EEUU), la cual distribuye a todos los socios del REDCap la posibilidad de instalar una instancia en los servidores de cada una de las instituciones consorciadas. Proporciona soporte informático a investigadores clínicos con el objetivo de fomentar una red colaborativa de investigadores institucionales a través de una herramienta de investigación común.

REDCap es una plataforma web segura para crear y administrar bases de datos y encuestas robustas en línea. Facilita el trabajo colaborativo y es una herramienta óptima para la investigación clínica. REDCap está diseñado con características integradas para abordar los requisitos de confidencialidad y cumplimiento. REDCap cumple con las normativas HIPAA/GDPR de protección de datos.

El IP de los centros colaboradores recibirá actualizaciones en forma de boletín PDF mensual (número total de pacientes reclutados, incluirá novedades del estudio, preguntas frecuentes etc) de los avances en recogida de datos.

Versión: Jul 2019

Aspectos ético-legales

El IP asegurará la firma de los consentimientos informados adjuntos en el protocolo explicativo del estudio. La participación en este estudio es completamente voluntaria. El paciente puede decidir no participar o, si acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento. La participación no afectará la práctica clínica habitual ni supone ningún riesgo derivado.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en el Reglamento (UE) n° 2016/679 y a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales.

Tanto el Centro como el Promotor como los colaboradores son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y deben comprometerse a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo el IP/colaboradores podrán relacionar los datos con el número de historia clínica. Por lo tanto, la identidad del paciente no será revelada.

El acceso a la información personal del paciente quedará restringido al IP/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité de Ética de la Investigación y personal autorizado por el promotor (monitores del estudio, auditores), cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Cada centro colaborador solicitará a su CEIC la autorización para colaborar en este estudio.

6. CRONOGRAMA

El estudio durará un período de 2 años.

En junio de 2023 se presentará el proyecto en la Asamblea de RiSEUP y se aprobará si procede. Teniendo en cuenta que el reclutamiento de los centros será desde ese momento hasta septiembre, consideramos el inicio de reclutamiento de pacientes aproximadamente en octubre de 2023 y hasta un período de 2 años (octubre de 2025). La revisión y depuración de los datos se realizará durante los meses noviembre - diciembre de 2025. A partir de enero de 2026 se realizará el análisis estadístico y la

elaboración de comunicaciones y publicaciones, así como la presentación en congresos y reuniones.

7. RELEVANCIA CIENTÍFICA Y PRÁCTICA

La FSF en pacientes de 3 - 36 meses es una entidad muy frecuente en nuestro medio por lo que creemos que es de interés estudiar el manejo clínico-terapéutico actual de estos pacientes.

La caracterización de estos pacientes y el análisis de sus complicaciones más habituales nos permitirá conocer nuestra práctica clínica habitual.

Es probable que con los resultados obtenidos se puedan plantear nuevas líneas de investigación que permitan un manejo de estos pacientes menos agresivo, con menos pruebas complementarias y/o reduciendo el uso de antibioterapia empírica.

8. FACTIBILIDAD Y LIMITACIONES

Los autores principales ya han participado previamente en estudios de RiSEUP y en otros proyectos de investigación.

El médico que ha atendido al paciente rellenará parte del documento (anexo 1) y el resto al cabo de 15 días por parte del investigador principal. En el anexo 1 constan 41 ítems de datos a recoger. Posteriormente estos se introducirán/informatizarán en la base de datos compartida REDCap por parte de los investigadores principales de cada centro. El tiempo dedicado a la recogida de datos no debería de ser más de 30 minutos en total (rellenar anexo 1, recoger consentimiento informado, introducción en base de datos informatizada). No debería de haber sesgos ya que los ítems a rellenar son datos objetivos.

Al ser un estudio prospectivo se evitaría el sesgo de selección únicamente de los pacientes que requieren de estudios complementarios, ya que se recogerá toda la población en este rango de edad atendida y que cumplen criterios de inclusión. Una de las limitaciones del estudio es la rentabilidad de los hemocultivos recogidos (ya que depende de la técnica de recogida, la cantidad de sangre, el momento de recogida de éste...). Otra de las limitaciones serían la ausencia de datos de pacientes de este grupo de edad y motivo de consulta no hayan consultado a urgencias hospitalarias de los centros colaboradores (p.e atendidos en centros de atención primaria o centros no participantes). También existe el sesgo personal-dependiente o centro-dependiente en la decisión de realización de pruebas complementarias a este grupo de pacientes.

Además de la limitación en el resultado de riesgo de bacteriemia oculta, ya que se limitará sólo a los pacientes que se les ha realizado hemocultivo, sesgado por los pacientes que podrían tener esta entidad pero no se ha detectado por no realizar cultivo sanguíneo.

Los pacientes atendidos en los hospitales colaboradores podrían no representar al conjunto de niños atendidos en los servicios de urgencias pediátricos en general, por lo que la extrapolación de los datos a la población general debe hacerse con cautela.

9. Existencia o no de un PILOTAJE PREVIO: No

No disponemos de un pilotaje previo.

10. ANEXOS

Adjuntamos el Anexo 1 que es la versión papel del documento de recogida de datos. Se rellenará una vez iniciado el estudio y que posteriormente se introducirán en la base de datos REDCap, la cual dispondremos de un link para ir rellenando y de un acceso para el IP de cada centro.

Un Anexo 2 con la información para los padres/madres/tutores así como el consentimiento informado y la posibilidad de revocación.

También disponemos de un Anexo 3 adjunto con un algoritmo visual de cómo funcionará la recogida de datos de los pacientes.

11. FINANCIACIÓN / MEMORIA ECONÓMICA

Este estudio no tiene ninguna financiación en el momento actual. Los investigadores declaran no presentar ningún conflicto de intereses. En caso de que se obtenga alguna fuente de financiación antes del inicio del estudio o durante su desarrollo, los investigadores informarán al comité directivo de RISEUP.

Estimación de gastos y justificación de los mismos:

Como se ha indicado previamente, el desarrollo del proyecto no precisa de recursos humanos ni materiales. Cuando se finalice el reclutamiento de pacientes, se analizarán los datos y se redactará un primer manuscrito dirigido a responder al objetivo principal. El manuscrito se remitirá a una revista internacional, del mayor impacto posible. Idealmente, una revista del área de pediatría de primer decil o primer cuartil.

Aunque los investigadores hablan, leen y escriben en inglés, para que un artículo científico sea aceptado en una de estas revistas se necesita habitualmente la

corrección del idioma inglés por un/a nativo/a. El coste de una corrección profesional se estima en unos 1.500 euros.

Siguiendo las recomendaciones europeas de diseminación de resultados, sería preferible publicar en una revista Open Access, lo cual puede implicar un coste de hasta 4.000 euros.

La difusión de los resultados se llevará a cabo en congresos nacionales e internacionales, así como en reuniones científicas. Siempre que las normas lo permitan, se tratará de presentar como comunicación oral en los congresos anuales con más asistencia y calidad científica. Se prevé presentarlo en el Reunión Anual de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (Reunión SEUP) y a ser posible en el Congreso de la Sociedad Europea de Medicina de Urgencias (EUSEM Congress). Se prevé que al menos uno de los investigadores presente los resultados en cada uno de estos congresos. En la tabla siguiente, se incluyen únicamente los gastos necesarios para su presentación en un congreso internacional.

A) Adquisición de bienes y contratación de servicios (Bienes inventariables, material fungible y gastos complementarios)
- Traducción inglés artículos científicos 1.500
- Publicación Open ACCESS 4.000
Subtotal Gastos Bienes y Servicios: 5.500
B) Gastos de Viajes
- Inscripción, transporte y alojamiento 3.000
Subtotal Gastos Viajes: 3.000
Total: 8.500 euros.

12. DIFUSIÓN

Como se ha indicado en el apartado previo, los resultados obtenidos en este estudio se presentarán en reuniones nacionales e internacionales propios de Urgencias de Pediatría y en un artículo publicado en una revista internacional indexada de al menos primer cuartil. Se han indicado también los gastos estimados para dichas acciones.

La publicación del primer manuscrito será redactada por el investigador coordinador del estudio.

Los demás investigadores principales figurarán como autores. Si las normas de publicación de la revista lo permiten, se incluirá a continuación el nombre de un grupo de trabajo específicamente creado para este estudio, indicándose en el cuerpo del artículo los componentes del mismo. Dicho grupo incluirá a una persona por cada centro participante. Por último, se indicará a continuación a la Red de investigación de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (RISeuP-SPERG).

Se seguirán las mismas normas de autoría para las comunicaciones presentadas en congresos y reuniones científicas.

El resto de las publicaciones que se generen dirigidas a analizar alguno de los objetivos secundarios planteados podrán ser elaboradas por cualquiera de los investigadores principales o por cualquiera de los investigadores colaboradores de los centros participantes, a iniciativa de estos y tras aprobación de todo el equipo de investigación. El primer autor será en esos casos el investigador que redacte el manuscrito, figurando a continuación como autores el resto de los investigadores principales, el grupo de trabajo y la Red RISeuP.

Además de difundir los resultados en reuniones científicas nacionales e internacionales, los investigadores de este estudio valorarán, conjuntamente con la Junta Directiva de la SEUP, su difusión a la sociedad a través de los medios que se estimen oportunos.

13. Presentación al COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN

El estudio ha sido presentado al Comité Ético del centro hospitalario coordinador del estudio. Pendiente de aprobación en su próxima reunión. Adjuntamos documento (Anexo 4).

El estudio no podrá iniciarse hasta que se haya obtenido la preceptiva autorización de dicho Comité Ético. En caso de no obtener aprobación, los investigadores se comprometen a retirar el estudio y renunciar a la cantidad económica que pudiera corresponderle por parte de la red de investigación.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Cubells CL, Cotanda CP. Fiebre sin foco. *Pediatr Integral* 2014; XVIII(1): 7-14. [en línea] [consultado el 01-12-2022] Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es>
2. Fernández-Cuesta Valcarce MA, Grande Tejada A , Morillo Gutiérrez B Fiebre sin foco en el menor de 3 años (v.1/2018). *Guía-ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico* [en línea] [actualizado el 01-sep-2018; consultado el 01-12-2022]. Disponible en <http://www.guia-abe.es>
3. Mintegi Raso S, Gómez Cortés B. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en urgencias de Pediatría. *Lactante febril* [Internet]. 2019 [Fecha de acceso 1 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://seup.org/pdf_public/pub/protocolos/11_Lactantes.pdf
4. Mintegi Raso S, Gómez Cortés B. Lactante febril. *Protoc diagn ter pediatr.* 2020;1:141-151
5. Coburn H Allen, MD. Fever without a source in children 3 to 36 months of age: Evaluation and management. *Uptodate* 2022.
6. Smith JK, Alexander S, Abrahamson E. Ambulatory intravenous ceftriaxone in paediatric A&E: a useful alternative to hospital admission? *Emerg Med J.* 2011 Oct;28(10):877-81.
7. Hernandez-Bou S, Trenchs V, Batlle A, Gene A, Luaces C. Occult bacteraemia is uncommon in febrile infants who appear well, and close clinical follow-up is more appropriate than blood tests. *Acta Paediatr.* 2015 Feb;104(2):e76-81.
8. Bressan S, Berlese P, Mion T, Masiero S, Cavallaro A, Da Dalt L. Bacteremia in feverish children presenting to the emergency department: a retrospective study and literature review. *Acta Paediatr.* 2012 Mar;101(3):271-7.
9. Golan N, Mor M, Yaniv N, et al. Incidence, Characteristics, and Outcomes of Clinically Undetected Bacteremia in Children Discharged Home From the Emergency Department. *Pediatr Infect Dis J* 2022; 41:819.
10. Carstairs KL, Tanen DA, Johnson AS, et al. Pneumococcal bacteremia in febrile infants presenting to the emergency department before and after the introduction of the heptavalent pneumococcal vaccine. *Ann Emerg Med* 2007; 49:772.

11. Benito-Fernández J, Mintegi S, Pocheville-Gurutzeta I, Sánchez Etxaniz J, Gómez Cortés B, Hernández Almaraz JL. Pneumococcal bacteraemia in febrile infants presenting to the emergency department 8 years after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the Basque Country of Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:1142-4.
12. Mintegi S, Benito J, Sanchez J, Azkunaga B, Iturralde I, Garcia S. Predictors of occult bacteremia in young febrile children in the era of heptavalent pneumococcal conjugated vaccine. *Eur J Emerg Med*. 2009 Aug;16(4):199-205.
13. Paul SP, Kini PK, Tibrewal SR, Heaton PA. NICE guideline review: fever in under 5s: assessment and initial management (NG143). *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2022 Jun;107(3):212-216.
14. Jhaveri R, Byington CL, Klein JO, Shapiro ED. Management of the non-toxic-appearing acutely febrile child: a 21st century approach. *J Pediatr* 2011; 159:181.
15. Waddle E, Jhaveri R. Outcomes of febrile children without localising signs after pneumococcal conjugate vaccine. *Arch Dis Child* 2009; 94:144.
16. Castany E, Garrido R. Fiebre sin foco en el lactante. En: Hernandez-Bou S/Luaces C. *Urgencias en pediatría*. 6a ed. Madrid: Ergon; 2022. 469-475.
17. Rodríguez-Merino E, Mintegi S. Fiebre sin focalidad en el lactante de 3-24 meses. En: Benito J, Mintegi S. *Urgencias pediátricas. Guía de actuación*. 2a ed. Madrid. Panamericana; 2019. 545-550.
18. González-Peris S, Gómez-Rodríguez J, Melendo S, Soler P. Protocolo para el manejo del paciente pediátrico de entre 3 y 36 meses de edad con fiebre sin foco [Internet]. 2015. [Fecha de acceso 02-12-2022]. Disponible en: <https://www.upiip.com/ca/docencia/protocols-infectologia-b%C3%A0sica>
19. Greenhow TL, Hung YY, Herz A. Bacteremia in Children 3 to 36 Months Old After Introduction of Conjugated Pneumococcal Vaccines. *Pediatrics* 2017; 139.
20. Herz AM, Greenhow TL, Alcantara J, 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
21. Hernández-Bou S, Gómez B, Mintegi S, García-García JJ; on behalf of the Bacteraemia Study Working Group of the Infectious Diseases Working Group of the Spanish Society of Paediatric Emergencies (SEUP). Occult bacteremia

- etiology following the introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a multicenter study in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37:1449-55.
22. Arora R, Mahajan P. Evaluation of child with fever without source: review of literature and update. *Pediatr Clin North Am*. 2013 Oct;60(5):1049-62.
 23. Van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, Stevens R, Moll H, Lakhanpaul M, Mant D. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *BMJ*. 2011 Jun 8;342:d3082.
 24. Luaces-Cubells C, Mintegi S, García-García JJ, Astobiza E, Garrido-Romero R, Velasco-Rodríguez J, Benito J. Procalcitonin to detect invasive bacterial infection in non-toxic-appearing infants with fever without apparent source in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Jun;31(6):645-7.
 25. 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 Aug;26(8):672-7.
 26. Gilsdorf JR. C reactive protein and procalcitonin are helpful in diagnosis of serious bacterial infections in children. *J Pediatr*. 2012 Jan;160(1):173-4.
 27. Trippella G, Galli L, De Martino M, et al. Procalcitonin performance in detecting serious and invasive bacterial infections in children with fever without apparent source: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15:1041.
 28. Brauner M, Goldman M, Kozler E. Extreme leucocytosis and the risk of serious bacterial infections in febrile children. *Arch Dis Child* 2010; 95:209.
 29. Gangoiti I, Rodriguez E, Zubizarreta A, et al. Prevalence of Occult Bacteremia in Infants With Very High Fever Without a Source. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37:e271.
 30. Hernández-Bou S, Trenchs Sainz de la Maza V, Esquivel Ojeda JN, Gené Giralt A, Luaces Cubells C. Factores predictores de contaminación ante un hemocultivo con crecimiento bacteriano en Urgencias. *An Pediatría [Internet]*. 2015;82(6):426–32. Available from: <https://www.analesdepediatría.org/es-factores-predictores-contaminacion-ante-un-articulo-S169540331400397X>

ANEXO 1

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS:

MANEJO DEL PACIENTE CON FIEBRE SIN FOCO DE 3-36 MESES DE EDAD. DESCRIPCIÓN DEL ESTADO ACTUAL.

1. Datos sociodemográficos

- Código de paciente HHPPP (HH=código hospital, PPP=no cronológico paciente): _____

- Hospital (código numérico): _____

- Fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa): ___/___/_____

- Fecha de consulta (dd/mm/aaaa): ___/___/_____

- Sexo: (1) Hombre (2) Mujer

2. Anamnesis

- GRADO TEMPERATURA MÁXIMO (°C - sólo número): _____

- GRADO TEMPERATURA A SU LLEGADA (°C - sólo número): _____

- HORAS DE FIEBRE (sólo número): _____

- DOSIS DE VACUNA PCV13 (sólo número 0, 1, 2, 3...): _____

3. Pruebas complementarias (0) No (1) Sí

ASPIRADO NASOFARÍNGEO (ANF)	(0) NO	(1) SÍ
Resultado ANF	(0) Negativo	(1) Positivo
Si positivo especificar virus		

ANALÍTICA SANGUÍNEA	(0) NO	(1) SÍ
Leucocitos (**/ mm3) - sólo número		
Neutrófilos (**/ mm3) - sólo número		
Bandas (**/ mm3) - sólo número		
PCR (**mg/L) - sólo número		
PCT (**ng/ml) - sólo número		

HEMOCULTIVO (HC)	(0) NO	(1) SÍ
Momento recogida HC	(0) Afebril	(1) Febril (≥ 38°C)
Resultado HC	(0) Negativo	(1) Positivo
Si positivo especificar bacteria o si está contaminado		
Despistaje de infección de orina	(0) NO	(1) SÍ

Versión: Jul 2019

UROCULTIVO (UC)	(0) NO	(1) SÍ
Resultado UC	(0) Negativo	(1) Positivo
Si positivo especificar bacteria		

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX	(0) NO	(1) SÍ
Resultado Rx tórax	(0) Normal	(1) Alterado

PUNCIÓN LUMBAR	(0) NO	(1) SÍ
Resultado LCR	(0) Normal	(1) Alterado
Cultivo LCR	(0) Negativo	(1) Positivo
Si positivo especificar bacteria		

4. Actitud - manejo terapéutico

ALTA O INGRESO	(0) Alta	(1) Ingreso
ANTIBIÓTICO	(0) NO	(1) SÍ
Especificar nombre de antibiótico		

5. Evolución

- Reconsulta a urgencias: (0) No (1) SÍ
- Reconsulta a otro servicio de urgencias hospitalario o centro de atención primaria: (0) No (1) SÍ
- Número de días de ingreso (si ingresa): _____
- Número de días de antibiótico (si se administra): _____
- Diagnóstico final (si consta): _____

Rellenar también apartado de resultados de pruebas complementarias si no constan.

Nombre y firma del evaluador:

ANEXO 2

HOJA DE INFORMACIÓN PARA PARA EL REPRESENTANTE LEGAL (PADRE, MADRE, TUTOR, ETC.)

TÍTULO DEL ESTUDIO: MANEJO DEL PACIENTE CON FIEBRE SIN FOCO DE 3-36 MESES DE EDAD. DESCRIPCIÓN DEL ESTADO ACTUAL.

INVESTIGADORES: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (coordinador) y centros colaboradores.

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Este estudio ha sido aprobado por el Comité ético de Investigación con medicamentos (CEIm) de la Fundació de gestió sanitària de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

La participación en este estudio es completamente voluntaria. Usted puede decidir no participar o, si acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento. La decisión no afectará la relación con los profesionales sanitarios que le atienden ni la asistencia sanitaria a la que tiene derecho. No hay ningún riesgo derivado de su participación.

En el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, junto con otros hospitales de España estamos realizando un trabajo de investigación en los niños que acuden a los Servicios de urgencias de Pediatría con fiebre sin foco y buen estado general.

¿Qué es lo que estamos haciendo?

La fiebre sin foco en pacientes 3 - 36 meses es un motivo frecuente de consulta en el servicio de urgencias pediátricas. El objetivo de este estudio es conocer las características de este grupo de pacientes, si se han realizado pruebas complementarias, el tratamiento recibido y su evolución posterior. En caso de que sea necesaria la realización de extracción sanguínea, determinaremos el riesgo de bacteriemia oculta. La bacteriemia oculta significa que hay bacterias en la sangre que no causan síntomas evidentes de infección. Es una entidad que se presenta en niños con buen estado general y fiebre. Si se detecta, el tratamiento es sencillo y efectivo en la mayoría de casos.

¿Por qué es importante?

Desde el inicio de la vacunación sistemática antineumocócica se han reducido los casos de bacteriemia oculta por éste. Actualmente seguimos realizando analíticas y cultivos de sangre en niños bien vacunados, administrando antibiótico empírico en casos seleccionados. Es de interés conocer la población actual y analizar su manejo en los diferentes servicios de urgencias de nuestro medio, analizando si sería necesario modificar nuestro protocolo de actuación.

¿Qué es lo que le pedimos?

En este estudio queremos analizar datos de la historia clínica, diagnóstico y medidas terapéuticas aplicadas desde el momento de atención en urgencias hasta máximo los 15 días posteriores. Si es necesario por falta de datos en la historia clínica, se contactará vía telefónica a los 15 días para conocer la evolución. Por esta razón solicitamos su autorización para poder utilizar los datos de la historia clínica de su hijo en el trabajo de investigación que estamos haciendo.

¿Qué es lo que tiene que hacer?

Si decide su participación tendrá que firmar en una hoja de consentimiento informado. Esta decisión es voluntaria y no influirá en el tratamiento que le pautará el médico. Tampoco se le van a hacer más análisis ni otro tipo de pruebas por participar en este estudio. La decisión de participar es voluntaria y podrá revocarla en cualquier momento, sin dar explicaciones y sin que esto tenga consecuencias en la atención médica.

¿Obtendrá su hijo algún beneficio por participar en el estudio?

El niño no tendrá ningún efecto beneficioso extra con la participación en este estudio; sin embargo, contribuirá a mejorar la forma de actuación en pacientes con fiebre sin foco y buen estado general en este grupo de edad, pudiendo ser de utilidad para el tratamiento de otros niños en el futuro.

¿Qué pasará con los datos y resultados del estudio?

Los resultados de este estudio podrán utilizarse para publicarlos en revistas científicas o comunicarlos en Congresos y Reuniones científicas. Todos los datos pertenecerán a la historia clínica del niño y aquellos que se extraigan de ella para el estudio estarán codificados para que su nombre no aparezca en ningún documento fuera del hospital. La utilización de los datos se hará cumpliéndose lo establecido en las Leyes vigentes en España de protección de datos (LOPD) Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. El estudio cumple las normas de la Declaración de Helsinki y ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de este hospital.

Riesgos/molestias de la participación

No hay ningún riesgo derivado de su participación. El estudio no incorpora ningún tratamiento ni modifica la atención del paciente. Las molestias de la participación serán la revisión de la historia clínica durante máximo 15 días desde la atención y la llamada telefónica que pueda recibir a los 15 días si se requiere de información no aportada en los datos de la historia clínica.

¿Cómo contactar con el equipo investigador de este estudio?

Usted puede contactar a través de los siguientes correos electrónicos:

fiebresinfoco2023@gmail.com o msensarrich@santpau.cat

Teléfono 935537606 (urgencias de pediatría Hospital Santa Creu i Sant Pau).

Información referente a sus datos:

La Fundació de Gestió Sanitària de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, de conformidad con lo establecido en el Reglamento (UE) núm. 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales ya la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95 / 46 / CE (Reglamento general de protección de datos) y la Ley orgánica 3/2018, de 5 de de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales, le informa de lo siguiente:

DELEGADO DE PROTECCIÓN DE DATOS

El Reglamento General de Protección de Datos y la Ley 3/2018, de 5 de diciembre incorpora la figura del Delegado de Protección de Datos, que es obligatorio en centros sanitarios. En este sentido, el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau ha designado un Delegado de Protección de Datos que asume las competencias de asesorar, supervisar y coordinar el cumplimiento de la normativa de protección de datos. Puede ponerse en contacto a través del correo electrónico dpd@santpau.cat

Versión: Jul 2019

Para más información, adjuntamos dos enlaces:

<http://www.santpau.cat/es/web/public/ejercer-los-derechos-sobre-datos-personales>

<http://www.santpau.cat/documents/125011/280523/Informacio+adicional+i+detallada+pacients+validat.pdf/10ff500a-6977-419c-8f1c-732b7f20e0f3>

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en el Reglamento (UE) n° 2016/679 y a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales.

Tanto el Centro como el Promotor son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité de Ética de la Investigación y personal autorizado por el promotor (monitores del estudio, auditores), cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

De acuerdo a lo que establece la legislación de protección de datos, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos. Además, puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos puede dirigirse al investigador principal del estudio. También puede ejercitar sus derechos remitiendo una comunicación por escrito a la siguiente dirección: c/Sant Quinti 77-79 08041 Barcelona. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho/a.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos. Sin embargo, debe tener en cuenta que los datos no se pueden eliminar, aunque deje de participar en el estudio, para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales.

El investigador y el promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 5 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal sólo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello, o si así lo permite la ley y los requisitos éticos aplicables.

Si realizáramos transferencia de sus datos codificados fuera de la UE a las entidades de nuestro grupo, a prestadores de servicios o a investigadores científicos que colaboren con nosotros, los datos del participante quedarán protegidos con salvaguardas tales como contratos u otros mecanismos por las autoridades de protección de datos. Si el participante quiere saber más al respecto, puede contactar con el Investigador Principal del estudio o con el Delegado de Protección de Datos del promotor mediante correo electrónico a dpo_ir@santpau.cat.

Código: IIBSP-FIE-2023-08.
Versión: 2. Fecha: 14/03/2023

Versión: Jul 2019

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL REPRESENTANTE LEGAL (PADRE, MADRE, TUTOR/A, ETC.)

Yo.....

He leído y comprendido la hoja de información que el médico que firma esta hoja me ha dado. He tenido tiempo para pensar y le he preguntado las dudas que tenía y me las ha resuelto de forma adecuada y por tanto entiendo claramente para qué se hace este estudio.

Comprendo que la participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin dar explicaciones y sin que esto cambie la atención médica.

Firma del padre, madre tutor y DNI	Fecha	Nombre del padre, madre o tutor
Firma del médico	Fecha	Nombre y DNI

APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

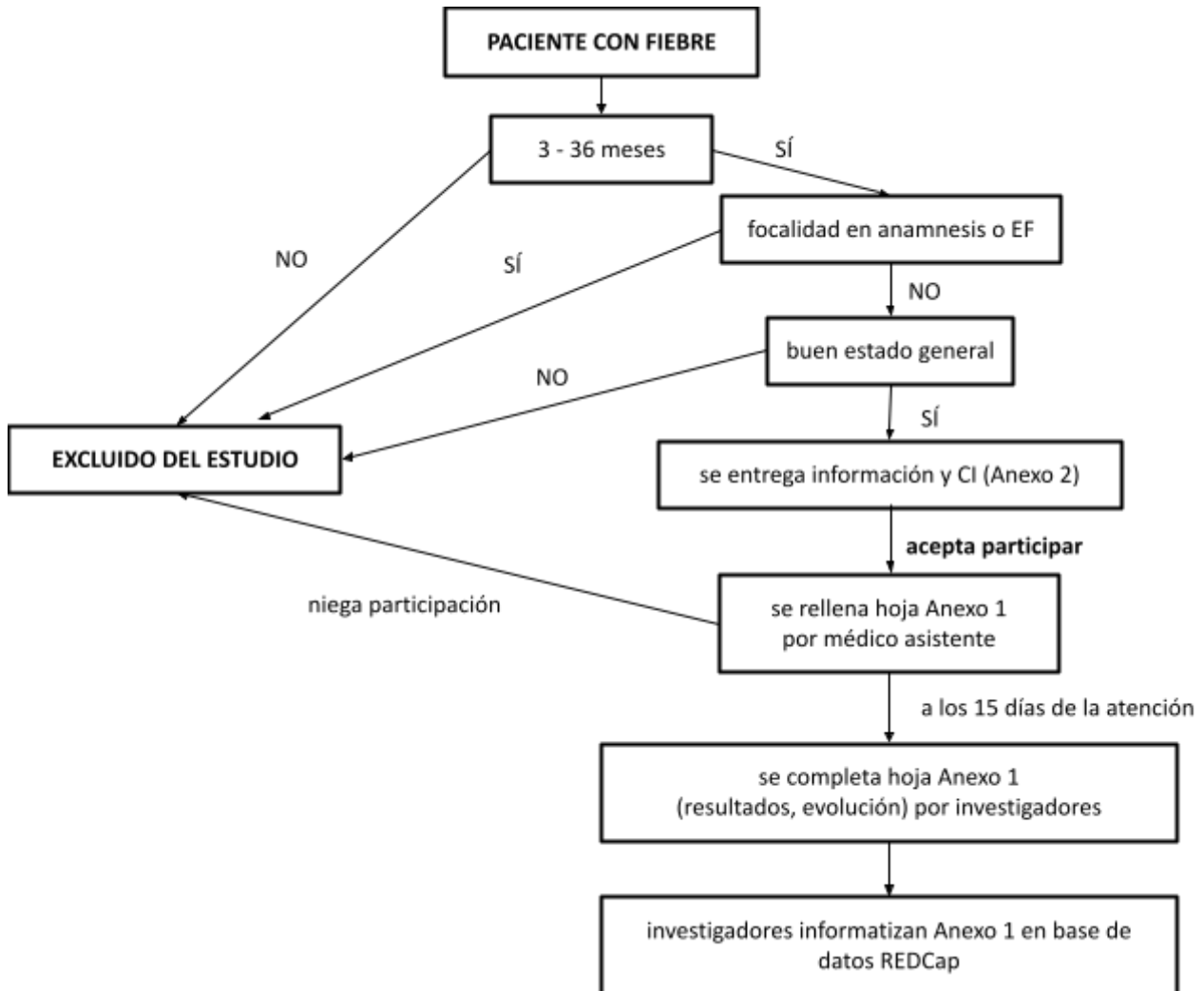
Yo revoco el consentimiento de participación de mi (relación con el paciente) en el estudio arriba firmado con fecha

Nombre del padre, madre o tutor y DNI

Fecha de la revocación

Firma

ANEXO 3



ANEXO 4



Sant Antoni Ma Claret, 167 · 08025 Barcelona
Tel. 93 291 90 00 · Fax 93 291 94 27
e-mail: santpau@santpau.cat
www.santpau.cat

COMITÉ ÉTICO DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Doña **Milagros Alonso Martínez**, Secretaria del Comité Ético de la Investigación con Medicamentos de la Fundació de Gestió Sanitària de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,

CERTIFICA:

Que el proyecto de investigación titulado: **“INCIDENCIA Y MANEJO ACTUAL DE LA BACTERIEMIA OCULTA EN EL PACIENTE CON FIEBRE SIN FOCO DE 3-36 MESES EN LA ERA POST VACUNACIÓN”** presentado por la investigadora **Mireia Sensarrich Roset**, ha sido entregado a este Comité para ser objeto de valoración en una próxima reunión.

Y para que así conste, firma el presente en Barcelona, a 6 de marzo de 2023

SANT PAU



Dra. Milagros Alonso Martínez
COMITÉ D'ÈTICA D'INVESTIGACIÓ
AMB MEDICAMENTS (Cetm)