

# La gestione del lattante febbrile sotto i 3 mesi rimane controversa: i risultati di uno studio di coorte

Mintegi S, Gomez B, Martinez-Virumbrales L, et al.

Outpatient management of selected young febrile infants without antibiotics

Arch Dis Child 2017; 102: 244-249

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

Studio prospettico di coorte per valutare la possibilità di gestire senza rachicentesi e senza terapia antibiotica empirica una popolazione di lattanti febbrili definita a basso rischio di infezione batterica invasiva sulla base di un approccio "step by step".

### Popolazione

Su 1.472 lattanti di età < 90 giorni con febbre senza segni di localizzazione valutati presso il PS Pediatrico di un Ospedale Universitario di terzo livello a Bilbao, Spagna, sono stati selezionati 767 a basso rischio di infezione batterica (LR), identificati seguendo i criteri di un approccio "step by step" già validato in un precedente lavoro [1]:

- buone condizioni generali;
- età > 21giorni;
- no leucocituria;
- procalcitonina (pCT) < 0,5 ng/mL;
- PCR ≤ 20 mg/l o PMN ≤ 10.000/mmc.

**Criteri di esclusione:** pazienti senza esecuzione di stick urine ed esami ematici (GB, PMN, PCR, pCT, emocoltura); pazienti sottoposti a rachicentesi o trattati con antibiotici. I pazienti LR non sono stati sottoposti a rachicentesi, non hanno ricevuto antibiotici, sono stati in osservazione per un massimo di 24h e dimessi se persistevano buone condizioni generali, l'alimentazione era adeguata, i genitori erano in grado di comprendere bene le indicazioni mediche, era prevista una rivalutazione dal medico delle cure primarie entro 24 ore. Se una di queste condizioni non era presente il paziente veniva ricoverato.

### Outcome/Esiti

**Outcome primario:** valutare il numero di lattanti LR dimessi che tornavano in ospedale per peggioramento delle condizioni generali.

**Outcome secondario:** valutare il numero di lattanti LR dimessi con successiva diagnosi di infezione batterica grave definita da una cultura (liquor, sangue, urine, feci) positiva (SBI).

### Tempo

Lo studio è iniziato a settembre 2007 e si è concluso ad agosto 2014. Era previsto un follow-up con contatto telefonico entro un mese dall'accesso in PS. Dopo tre chiamate senza risposta il controllo si basava sull'analisi dei verbali di PS dell'ospedale e del sistema di salute pubblica per valutare eventuali accessi al servizio di cure primarie o in altri ospedali.

## Risultati principali

Dei 767 lattanti valutati all'ingresso come LR, 91 (11.8%) hanno necessitato di una rachicentesi per febbre e irritabilità nelle prime 24 ore di osservazione, di questi nessuno ha sviluppato SBI, 44 hanno avuto diagnosi di meningite virale. Altri 81 (10.5%) sono stati ricoverati per persistenza di febbre alta, alimentazione non adeguata, genitori non in grado di eseguire accurato follow-up (34 hanno ricevuto terapia antibiotica). Dei rimanenti 595, 586 sono stati dimessi entro 24 ore dall'ingresso senza antibiotico (41% della intera popolazione valutata) e 9 dimessi con antibiotico. Dei dimessi nessuno è tornato in PS per peggioramento delle condizioni generali, 51 (8.7%) pazienti sono stati rivalutati per persistenza di febbre o irritabilità, ma senza riscontro di SBI. 2 pazienti sono stati richiamati dopo la dimissione per riscontro di esami alterati. Sono state riscontrate una batteriemia occulta da *S. Aureus* in paziente di 31 giorni apiretica, con emocoltura ripetuta dopo 24 h e rachicentesi negativa, trattata per 5 giorni con terapia antibiotica ed una coprocoltura positiva per *Salmonella C* in paziente di 48 giorni che aveva sviluppato diarrea durante l'osservazione senza comunque necessità di ricovero o trattamento antibiotico. Il 10% dei pazienti non vengono rivisti dal pediatra di cure primarie entro 24 ore dalla dimissione.

## Conclusioni

E' proponibile una gestione ambulatoriale, senza terapia antibiotica e senza rachicentesi, di una popolazione selezionata di lattanti febbrili con età inferiore a 90 giorni di vita, con criteri di LR per SBI e adeguato follow-up.

## Altri studi sull'argomento

L'approccio Step-by-Step utilizzato in questo studio riprende un algoritmo sviluppato da un gruppo di pediatri d'urgenza europei e validato all'interno di uno trial prospettico multicentrico che ha incluso lattanti di età < 90 giorni con febbre senza segni di localizzazione valutati tra settembre 2012 e agosto 2014 in 11 PS Pediatrici europei [1]. Dei 2.185 pazienti inclusi, 504 avevano una SBI (23.1%), di cui 87 (3.9%) invasiva e 417 (19.1%) non invasiva. La sensibilità e il valore predittivo negativo per escludere una SBI invasiva sono risultate rispettivamente del 92% e 99.3% per l'approccio Step by Step versus l'81.6% e 98.3% per i Rochester criteria, e il 59.8% e 98.1% per i Lab-score (Tabella). Viene sottolineato il fatto che l'approccio Step by Step non è sensibile al 100% e raccomandato un periodo di osservazione clinica in PS dopo la prima valutazione, oltre a uno stretto monitoraggio ambulatoriale a paziente dimesso. L'approccio ai lattanti di età < 90 giorni con febbre senza segni di localizzazione è stato oggetto di un recente studio americano (studio di coorte retrospettivo

Tabella. Criteri di approccio alla febbre nei lattanti secondo alcuni gruppi di studio

	Criteri di Rochster [4]	Criteri di Laboratorio [5-6]	Criteri Step by Step [1]
	Definiti a basso rischio i lattanti con le seguenti caratteristiche:	Definiti a basso rischio i lattanti con score < 3:	Definiti a basso rischio i lattanti con le seguenti caratteristiche:
<b>Criteri che definiscono basso rischio</b>	lattante nato > 37 SG con anamnesi patologica negativa Buone condizioni generali Non segni di infezione localizzata GB >5.000/mmc e < 15.000/mmc Conta neutrofilo a banda < 1.500/mmc Esame urine GB < 10/campo 40x Se diarrea esame feci GB < 5/campo 40x	pCT <0,5 ng/mL= 0; 0.5-2 ng/mL= 2 ; ≥ 2ng/mL= 4 PCR <40mg/L= 0; 40-99mg/l = 2; ≥ 100mg/L= 4 Stick urine neg leucociti e nitriti= 0; pos GB o nitriti= 1	Buone condizioni generali Età > 21 giorni No leucocituria pCT < 0.5ng/mL PCR < 20mg/L o conta neutrofilo ≤ 10.000/mmc
<b>Range di età considerato</b>	Pz ≤ 60 giorni (nessun parametro di età definisce alto rischio)	Lattanti >7 giorni (non altri criteri per definire alto rischio)	Lattanti ≤ 90 giorni (≤ 21 definito alto rischio)

in 37 PS Pediatriche degli USA) nel quale sono state evidenziate difformità nella gestione (a seconda dell'età del paziente e dell'ospedale), senza differenze nell'outcome [2]. Dei 35.070 pazienti, 22% avevano <28 giorni, 42.9% da 29 a 56 giorni e 35.1% da 57 a 89 giorni. La proporzione di pazienti sottoposti ad esame urine, esami ematochimici e puntura lombare è risultata inversamente proporzionale all'età dei pazienti. La gestione dei pazienti risulta meno disomogenea fino a 28 giorni di vita, periodo in cui sono più frequenti le infezioni batteriche sistemiche (11.1%) con un picco nella terza settimana di vita a 12.9%. Un altro studio americano che ha analizzato i dati relativi agli accessi per febbre di lattanti tra i 7 e i 90 giorni di vita sulla popolazione di nati sani nel triennio 2010-2013, ha confermato la differenza di approccio tra il PS e le strutture ambulatoriali, con un minor ricorso agli esami colturali nel setting ambulatoriale e con l'aumentare dell'età [3]. Il 41% dei casi non è stato sottoposto ad alcun esame colturale, compreso un 24% dei casi di età <28 giorni. Non è stato rilevato alcun ritardo nella diagnosi di batteriemia e meningite.

### Che cosa aggiunge questo studio

Conferma informazioni già note sulla valutazione del lattante febbrile a basso rischio di infezione batterica grave.

### Commento

#### Validità interna

**Disegno dello studio:** l'obiettivo dello studio non è chiaro: esso si rifà ad un precedente studio multicentrico di validazione di un possibile screening di lattanti febbrili, ma non indica cosa intende verificare (Fattibilità? Aderenza al protocollo? Riverificare la validità? La sicurezza della gestione domiciliare dei lattanti

febbrili a basso rischio?). Non è specificato se pazienti pretermine o con malformazioni-sindromi potevano essere arruolati. Il protocollo di valutazione iniziale è stato applicato nel 96.2% dei casi. Non è stato dettagliato il motivo per cui, durante il periodo di osservazione in PS, si è reso necessario il ricovero (81 casi) o le dimissioni con terapia antibiotica (9 casi). Non è specificato, per i casi dimessi senza terapia, in che intervallo temporale si è verificato il secondo accesso in PS. Infine rimane controversa l'interpretazione dei casi LR dimessi con stick urine negativo e poi richiamati per urinocoltura positiva; non viene chiarito se sia stata eseguita una seconda urinocoltura e su che base sia stato deciso il trattamento (3 casi) o il ricovero (2 casi).

**Esiti:** gli esiti presi in esame dallo studio sono significativi. Il mancato ricovero, i mancati accertamenti e la mancata terapia antibiotica di lattanti febbrili non gravi sono infatti un obiettivo auspicabile.

**Conflitto di interesse:** gli autori dichiarano l'assenza di conflitti di interesse.

#### Trasferibilità

Le caratteristiche della popolazione sono paragonabili a quelle dei nostri lattanti febbrili. I risultati dello studio sono solo parzialmente applicabili alla nostra realtà, soprattutto per motivi organizzativi:

- non tutti i PS pediatriche hanno la possibilità di avere l'osservazione breve;
- in alcuni PS pediatriche il neonatologo vede i lattanti fino a 28 giorni;
- i pazienti valutati nel prefestivo non sempre possono essere rivisti dal pediatra di cure primarie entro 24 ore;
- l'esecuzione di routine di pCT non è ancora diffusa in tutti i presidi di PS.

Un aspetto discusso dagli stessi autori riguarda la frequenza di meningite da enterovirus: 44 dei 91 casi sottoposti a puntura lombare nel periodo di osservazione avevano una meningite virale e nessuno un'infezione batterica severa. Questo dato conferma quanto già noto in letteratura e quindi la possibilità di non eseguire la rachicentesi nei bambini febbrili di 21-90 giorni in buone condizioni generali e senza fattori di rischio.

1. Gomez B, Mintegi S, Bressan S, et al. Validation of the "Step-by-Step" Approach in the Management of Young Febrile Infants. *Pediatrics*. 2016;138(2). pii: e20154381
2. Aronson PL, Thurm C, Alpern ER, et al. Variation in care of the febrile young infant <90 days in US pediatric emergency departments. *Pediatrics*. 2014;134(4):667-77
3. Greenhow TL, Hung YY, Pantell RH. Management and Outcomes of Previously Healthy, Full-Term, Febrile Infants Ages 7 to 90 Days. *Pediatrics*. 2016;138(6). pii: e20160270
4. Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC, et al. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection--an appraisal of the Rochester criteria and implications for management. Febrile Infant Collaborative Study Group. *Pediatrics*. 1994;94(3):390-6
5. Lacour AG, Zamora SA, Gervaix A. A score identifying serious bacterial infections in children with fever without source. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(7):654-656
6. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Andreola B, et al. Validation of a laboratory risk index score for the identification of severe bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child*. 2010;95(12):968-73

**Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:**

*Valeria Casotti, Riccardo Cazzaniga, Valentina Decimi, Gian Piero Del Bono, Marta Gozzi, Alessandra Lazzarotti, Giuseppe Lietti, Laura Martelli, Maria Luisa Melzi, Ambrogina Pirola, Ferdinando Ragazzon, Patrizia Rogari, Claudio Ronconi, Elisabetta Sala, Francesca Sala, Francesca Santus, Maria Teresa Tartero, Federica Zanetto.*