Provincia Religiosa di San Pietro
dell'Ordine Ospedaliero di San Giovanni di Dio
OSPEDALE «SACRO CUORE DI GESÙ» Fatebenefratelli
UOC PEDIATRIA-NEONATOLOGIA-UTIN

A.N.M.I.R.S.
ASSOCIAZIONE NAZIONALEMEDICI
ISTITUTI RELIGIOSI SPEDALIERI

Journal Club of Pediatrics in Benevento
incontri monotematici su pazienti-territorio per la elaborazione di linee guida comuni

SIPO Società Italiana Pediatria Ospedaliera CAMPANIA

fimp BENEVENTO Federazione Italiana Medici Pediatri

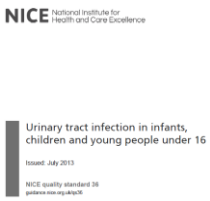
Integrazione ospedale territorio: percorsi diagnostico-terapeutici

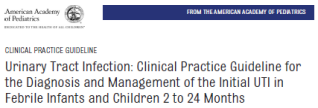
a cura del "Journal Club of Pediatrics" 2013

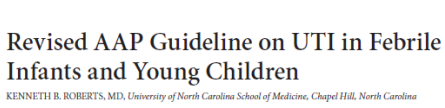
Responsabile: dr.ssa Iride Dello Iacono

Gestione delle Infezioni delle Vie Urinarie in Età Pediatrica

Aggiornato al 07 maggio 2015







Autori

Iride Dello Iacono*, Maria Carmen Verga**

* Responsabile UOS Pediatria Ospedale Fatebenefratelli, Benevento
** Pediatra di Famiglia, ASL Salerno

Relatore del corso: Prof.ssa Angela La Manna - Dipartimento di Pediatria SUN Napoli

*Si ringraziano **Marcello Bergamini e Giovanni Simeone** per il contributo all'analisi delle raccomandazioni su Diagnosi e Profilassi ed alle relative modifiche*

Principali cambiamenti da indurre

La necessità della definizione di un percorso diagnostico-terapeutico, sulla base delle più aggiornate linee guida, scaturisce dall'analisi di alcune problematiche della locale offerta assistenziale relative a:

- non corretta raccolta delle urine e rischio di risultati falsamente positivi da contaminazione
- eccessiva o scarsa utilizzazione dei test diagnostici, invasivi e non invasivi.
- inappropriata prescrizione di antibiotici, relativamente alla terapia dell'episodio acuto ed alla profilassi
- inappropriata richiesta di visite specialistiche

Destinatari ed obiettivi del percorso

Queste raccomandazioni possono essere utili nella diagnosi e trattamento a domicilio ed in ospedale del bambino con infezione delle vie urinarie

Lo scopo di questa Linea Guida è quello di selezionare, alla luce delle migliori prove scientifiche, gli interventi efficaci e sicuri per la gestione diagnostico-terapeutica delle infezioni delle vie urinarie acute, isolate e

ricorrenti, in età pediatrica e di individuare eventuali fattori di rischio definendo i criteri di invio ai Centri di 2° e 3° livello, realizzando un approccio condiviso tra pediatri di famiglia, ospedalieri e specialisti nefrologi pediatri.

Obiettivo secondario: implementare l'uso dei test diagnostici rapidi per il sospetto di IVU nel bambino febbrile ed ottimizzare l'indicazione all'esame colturale, in modo da definire un percorso diagnostico più appropriato ed efficace, evitare ritardi nella diagnosi e nell'inizio della terapia, ridurre il ricorso inadeguato ai PS pediatrici ed ai ricoveri ospedalieri.

Strategie di implementazione

Il documento sarà proposto e discusso negli incontri del corso "Journal Club of Pediatrics in Benevento 2013". Ne verrà data ampia diffusione ai corsi di formazione per pediatri di famiglia e pediatri ospedalieri

Indicatori di qualità

Gli indicatori sottoposti a verifica periodica sono i seguenti:

- N° di test rapidi/anno, in relazione all'appropriatezza dell'indicazione diagnostica
- N° di prescrizioni/anno di es. colturali
- N° di prescrizioni/anno di antibiotici per os versus terapia iniettiva
- N° di ricoveri/anno per complicanze a breve e medio termine

Linee Guida

Il team ha deciso di adottare le LG NICE 2007 perchè metodologicamente corrette, perché trattano la gestione delle IVU in tutta l'età pediatrica e nell'adolescenza (non solo nella prima infanzia), sono comprensive di analisi economica e revisione esterna e sono state sottoposte a "quality standard" nel 2013

La validità delle raccomandazioni per la prima infanzia è stata verificata con il confronto con le LG dell'American Academy of Pediatrics (AAP) 2011, elaborate dalla Subcommittee on Urinary Tract Infection 2009-2011, gruppo multidisciplinare dell'AAP, ed aggiornate dall'American Academy of Family Physicians nel 2012.

E' stata, inoltre, fatta una revisione critica, anche se non sistematica, della letteratura, aggiornata al maggio 2015, relativamente ai topics "Profilassi antibiotica delle IVU", "Accuratezza Multistix delle urine", "Accuratezza diagnostica della procalcitonina", "Diagnostica per immagini" e "Test delle urine nel bambino febbrile"

Per rendere questa LG massimamente fruibile, essa parte da alcuni quesiti chiave sulla gestione delle IVU, valutati alla luce dell'EBM, cui seguono idonee Raccomandazioni.

Linee Guida:

1. Urinary tract infection in children diagnosis, treatment and long-term management

Agenzia di produzione . National Institute for Health and Clinical Excellence UK
Anno di pubblicazione: 2007- Quality standard 2013

2. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months

Agenzia di produzione . American Academy of Pediatrics
Anno di pubblicazione: 2011

NICE 2007.
Gruppo multidisciplinare di estensori della Linea Guida
Kate Verrier Jones Reader in Child Health (GDG Lead)
Jay Banerjee Consultant in Adult and Paediatric Emergency Medicine
Su-Anna Boddy Consultant Paediatric Urologist

David Grier Consultant Radiologist
Lyda Jadresic Consultant Paediatrician
James Larcombe General Practitioner
Julie Marriott Patient/Carer Representative
Jeni Senior Paediatric Urology Specialist Nurse
Kjell Tullus Consultant Paediatric Nephrologist
Sue Vernon Senior Paediatric Nurse, UTI Direct Access Service
Craig Williams Consultant Microbiologist

Destinatari, utilizzatori della LG (Stakeholder organisations)
a. Tutti gli operatori sanitari coinvolti nell'assistenza pediatrica, inclusi MMG, pediatri, infermieri, nefrologi, urologi). La guida identifica più di 100 Associazioni, Gruppi, Agenzie, Università, Ospedali, Società scientifiche inglesi.
b. i responsabili di Commissioni, managers del SSN.
c. bambini con IVU ed i loro familiari

Popolazione e il *setting* di cura a cui è principalmente rivolta la linea guida.
La popolazione di riferimento è rappresentata da lattanti, bambini e adolescenti di età < 16 anni, con IVU.
La LG è principalmente applicabile all'attività ambulatoriale del pediatra di famiglia, che, solitamente, gestisce il bambino con IVU. E' possibile, tuttavia, estenderla all'ambiente ospedaliero ed in particolare ai dipartimenti di Emergenza-Accettazione ed ai Centri specialistici di 2° e 3° livello

Classificazione del livello delle prove di efficacia e del grading

Livelli di prova per gli studi d'intervento
I Prove ottenute da più studi clinici controllati e/o revisioni sistematiche di studi randomizzati
II Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
III Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
IV Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso controllo o loro metanalisi
V Prove ottenute da studi di casistica "serie di casi" senza gruppo di controllo
VI Prove basate sull'opinione di esperti, o comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference

Livelli di prova per gli studi di accuratezza diagnostica
Ia Revisioni Sistematiche (con omogeneità) degli studi di livello 1
Ib Studi di livello 1
II Studi di livello 2 - Revisioni Sistematiche degli studi di livello 2
III Studi di livello 3 - Revisioni Sistematiche degli studi di livello 3
IV Consensus, reports o opinioni di commissioni di esperti e/o esperienze cliniche senza esplicita valutazione critica; o basate sulla fisiologia, ricerche di mercato o principi teorici.

a. Omogeneità significa che non ci sono variazioni o ci sono variazioni minori sia nella diresione che nella grandezza dei risultati tra i singoli studi inclusi nella revisione sistematica
b. Studi di livello 1. Studi con confronto in cieco del test indice con un test di riferimento standard validato (gold standard GS) in un campione di pazienti rappresentativo dei pazienti a cui il test sarà applicato.
c. Studi di livello 2. Studi che hanno solo una dei seguenti:
    i. Bassa numerosità campionaria: il campione di pazienti non è rappresentativo dei pazienti a cui il test sarà applicato
    ii. Reference standard (RS(non adeguato (perché il test indice è incluso nel RS o influisce su RS)
    iii. Il confronto tra test indice e RS non è in cieco
    iv. Studi caso-controllo
d. Studi di livello 3. Hanno almeno 2 o 3 delle caratteristiche sopra elencate

Forza delle Raccomandazioni

A Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
B Si nutrono dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba essere sempre raccomandato ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata 2
C Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura od intervento
D L'esecuzione della procedura non è raccomandabile
E Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

Metodologia utilizzata

Guideline Development Methods: Information for National Collaborating Centres and Guideline Developers. London: National Institute for Clinical Excellence; 2005.
Ricerca bibliografica effettuata per i vari settori nei quali e stata suddivisa la linea guida (diagnosi, terapia, diagnosi e gestione delle complicanze) e aggiornata al 10.01.2007

Data di aggiornamento

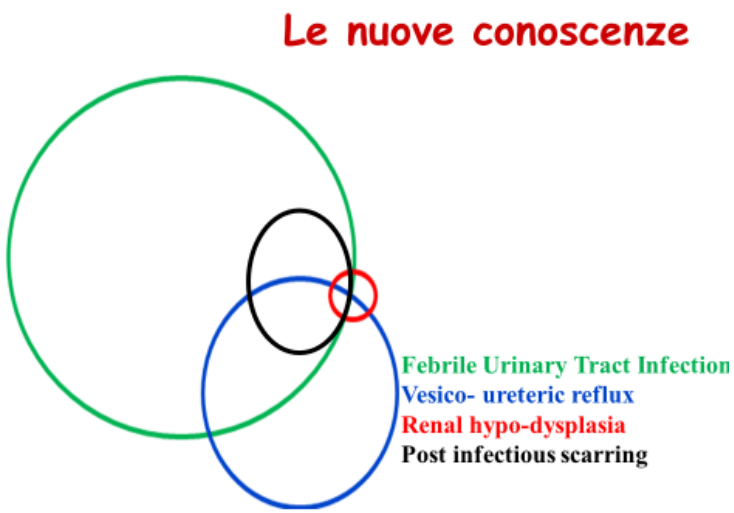
Ogni 4 anni, a meno che la base di prova non muti prima in maniera tale da rendere le raccomandazioni o il loro *grading* obsoleti

EZIOLOGIA

Dopo l'introduzione di vaccini efficaci contro l'Haemophilus inflenzae e lo Streptococcus pneumoniae, con la conseguente drastica diminuzione di incidenza di batteriemia e meningite, le IVU costituiscono la più frequente causa di infezione seria e occulta.
Sono diagnosicate nel 7% dei b con febbre nei primi 2 anni di vita, fino al 20% se si considerano i maschi non circoncisi, e nel 8% per tutta l'età pediatrica
I reni e le vie urinarie sono "germ-free". Un flusso urinario adeguato e un uroepitelio intatto sono la chiave della prevenzione delle IVU.
Il germe più frequentemente causa di IVU è l'E.coli: le P fimbrie che facilitano la sua adesione all' uroepitelio.
Con la penetrazione dei batteri si possono verificare condizioni diverse:

- Batteriuria
- Cistite
- IVU febbrile con attivazione del processo infiammatorio

All'IVU febbrile è associato un rischio di sepsi e di danno parenchimale permanente (60% PNA – 10-40% scarring). Il danno parenchimale è correlato essenzialmente alla prima infezione e non alle successive[5].
Poiché la presentazione clinica tende a non essere specifica, la diagnosi ed il trattamento possono essere ritardati, con aumentato rischio di danno renale.



Prof.ssa Angela La Manna

Sintesi delle raccomandazioni

LA DIAGNOSI

Sintomi e segni

1. Nei lattanti e bambini con febbre di natura da determinare occorre valutare il rischio di patologia severa[4] (Tab. 1)
2. Per quanto riguarda la valutazione di segni e sintomi di patologie specifiche
    a. Nei lattanti di età < 3 mesi sospettare sempre un'IVU: devono testare le urine al massimo dopo 24 ore.
    b. Sospettare l'IVU nei bambini di età > 3 mesi con febbre ed 1 o più dei seguenti sintomi: vomito, inappetenza, letargia, irritabilità, dolore addominale,pollachiuria o disuria.
3. Lattanti e bambini con localizzazioni di infezione in altro sito non devono testare le urine
4. Lattanti e bambini con segni suggestivi di IVU devono testare le urine
5. I bambini febbrili < 2 anni, prima della somministrazione dell'antibiotico, devono aver praticato es. urine e urinocoltura

Valutazione di gravità della malattia

La gravità della patologia nei lattanti e nei bambini deve essere valutata in base alle raccomandazioni della LG 'Feverish illness in children' (NICE clinical guideline 47) Tab. 1

Sintomi e segni in lattanti e bambini con IVU

Età		**Sintomi e segni** **Più comuni** ⟷		**Meno comuni**
Lattanti < 3 mesi		Febbre Vomito Letargia Irritabilità	Perdita dell'appetito Scarso/mancato accrescimento	Dolori addominali Ittero Ematuria Urine maleodoranti
Lattanti e bambini > 3 mesi	**Preverbale**	Febbre	Dolore addominale Vomito Perdita dell'appetito Dolore alla pressione nella regione lombare	Letargia Irritabilità Ematuria Urine maleodoranti Scarso/mancato accrescimento
	Verbale	Pollachiuria Disuria	Disfunzione minzionale Modifiche della continenza Dolore addominale Dolore alla pressione nella regione lombare	Febbre Malessere Vomito Ematuria Urine maleodoranti Urine torbide

Raccolta delle urine

Aggiornamento al gennaio 2014
http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/007487.htm

Clean catch urine sample

E' il metodo utilizzato per evitare che i germi del pene e della vagina contaminino l'urina.

Se possibile, raccogliere il campione dopo che l'urina è rimasta in vescica per 2-3 ore.
Lavare le mani con acqua e sapone

Bambine
Lavare l'area tra le grandi labbra e pulire bene la zona dell'uretra, o, meglio, utilizzare salviette sterili.
Raccogliere il mitto intermedio fino a riempire metà del contenitore sterile

Bambini
Pulire l'estremità del pene con salvietta sterile, dopo retrazione del prepuzio.
Raccogliere il mitto intermedio fino a riempire metà del contenitore sterile

Lattanti
Se non è possibile raccogliere il mitto intermedio in contenitore sterile:

a. Il sacchetto perineale non è raccomandato dalle LG AAP, viene considerato un'accettabile alternativa dalle NICE e dalle LG italiane[3].
b. Praticare puntura sovrapubica dopo ecografia vescicale per verificare la presenza di urina in vescica. (NICE e AAP)
c. Praticare cateterismo vescicale (Raccomandato solo dalle AAP 2011, Evidence quality C. Non dalle NICE.)

Dopo la raccolta, portare subito il campione in laboratorio o metterlo in frigorifero nell'attesa di portarlo in laboratorio al più presto. La coltura dovrebbe essere fatta entro 30 minuti dalla raccolta

Urine-testing strategy

Con tutti i test diagnostici c'è una piccola percentuale di falsi negativi, per cui occorre usare criteri clinici nel caso in cui i risultati non corrispondano alla sintomatologia.

Urine-testing strategy per lattanti < 3 mesi
I lattanti di età < 3 mesi devono essere immediatamente inviati al centro specialistico e devono praticare con urgenza l'esame microscopico delle urine e l'urinocoltura.

Urine-testing strategy per lattanti e bambini di età > 3 mesi ma < 3 anni
Devono praticare con urgenza l'esame microscopico delle urine e l'urinocoltura.
Se presentato segni fortemente suggestivi di IVU, dopo la raccolta del campione di urine per la coltura devono cominciare la terapia antibiotica.

Urine-testing strategy per bambini e adolescenti > 3 anni
Si può praticare il multistick per l'esterasi leucocitaria e per i nitriti al posto dell'esame microscopico

Esterasi leucocitaria e nitriti entrambi positivi
Il bambino può essere considerato affetto da IVU e può cominciare la terapia antibiotica.
Se, in base alle sue condizioni cliniche (tab. 1) ha un rischio alto/intermedio di patologia grave, o se l'anamnesi è positiva per IVU, un campione di urine deve essere inviato in laboratorio per la coltura

Esterasi leucocitaria negativa e nitriti positivi
Cominciare la terapia antibiotica se il test è stato fatto su un campione fresco di urine. Inviare un altro campione in laboratorio per la coltura: la gestione successiva dipenderà dall'esito di quest'ultima.

Esterasi leucocitaria positiva e nitriti negativi
NON cominciare la terapia antibiotica a meno che non ci sia una sintomatologia fortemente suggestiva di IVU. Inviare un altro campione in laboratorio per la coltura. L'esterasi leucocitaria può essere positiva anche per infezioni esterne al tratto urinario che prevedono una diversa gestione

Esterasi leucocitaria e nitriti entrambi negativi
Il bambino non può essere considerato affetto da IVU. Non cominciare la terapia antibiotica e non inviare un altro campione in laboratorio per la coltura. Altre cause di malattia devono essere indagate.

Valutare per i lattanti e bambini con rischio di malattia grave alto o intermedio (tab. 1) la necessità di ricovero ospedaliero urgente

Indicazione per la coltura

1. Pregressa diagnosi di pielonefrite/infezione del tratto superiore delle vie urinarie
2. Rischio alto o intermedio di patologia severa (tab. 1)
3. Età < 3 anni
4. Singolo risultato positivo della esterasi leucocitaria o dei nitriti al multistix
5. IVU ricorrenti
6. Se non era stata praticata, mancata risposta al trattamento con antibiotico dopo 24-48 ore
7. Mancata correlazione tra multistix e sintomatologia clinica

Positività dell'esame colturale

Puntura sovrapubica: >10. 000 colonyforming units (CFU)/mL
Clean catch urine sample (mitto intermedio): >100 000 CFU/mL oppure, in pazienti sintomatici, piuria + 50 000 CFU/mL di un unico agente patogeno
Sacchetto perineale: >100. 000 CFU/mL

GESTIONE DEL BAMBINO CON IVU

Fattori di rischio e patologie predisponenti gravi

Scarso flusso di urina
Storia suggestiva o pregressa IVU
Febbre ricorrente di origine incerta
Diagnosi prenatale di anomalie renali
Storia familiare di reflusso vescicoureterale (RVU) o di malattie renali
Stipsi
Disfunzione vescicale
Dilatazione vescicale
Massa addominale
Evidenze di lesioni spinali
Scarsa crescita
Alta pressione del sangue

Diagnosi differenziale clinica tra pielonefrite/infezione tratto urinario superiore e cistite/infezione tratto urinario inferiore

Lattanti e bambini con batteriuria ma senza segni e sintomi sistemici possono essere considerati affetti da cistite/infezione tratto urinario inferiore.
Quelli con batteriuria e con segni e sintomi sistemici possono essere considerati affetti da pielonefrite/infezione tratto urinario superiore.

NON sono raccomandati test ematologici (nel caso siano praticati, la procalcitonina è molto più specifica della PCR. Spec. = 93.6% vs 31.9%) o ecografia per localizzare l'infezione.

Nei rari casi in cui sia necessario confermare la localizzazione alta, è indicato praticare l'ecografia o la scintigrafia con acido dimercaptosuccinico (DMSA)

IVU atipiche

Segni e sintomi di patologia grave
Flusso di urine scarso
Massa addominale o vescicale
Aumento della creatinina
Setticemia
Mancata risposta agli antibiotici dopo 48 ore
Infezioni da germi non E. Coli

TERAPIA

Lattanti < 3 mesi
I lattanti di età < 3 mesi con sospetta IVU devono essere immediatamente ricoverati e devono essere trattati con antibiotici per via parenterale secondo le indicazioni sul lattante febbrile 'Feverish illness in children' (NICE clinical guideline 47).

Lattanti e bambini di età > 3 mesi con pielonefrite
Eventuale ricovero
Terapia con antibiotico per os con basso pattern di resistenze, per es. cefalosporine o amoxicillina + clavulanato per 7-10 gg.
Se non è possibile la terapia per os, somministrate cefotaxime o ceftriaxone IV o IM per 2-4 gg e continuare con antibiotico per os fino al 10° giorno

Lattanti e bambini di età > 3 mesi con cistite
Terapia con antibiotico per os per 3 gg.
L'antibiotico deve essere scelto in base a LG locali. (trimetoprim, cefalosporine, amoxicillina, fosfomicina)
Genitori e caregivers devono essere allertati: in caso di mancato sfebbramento in 24-48 ore è necessario praticare urinocoltura con antibiogramma, se non già effettuato, o riconsiderare la diagnosi.

La batteriuria asintomatica non deve essere trattata

PREVENZIONE DELLE RECIDIVE

Trattare la stipsi ed i disordini vescicali disfunzionali
Bere adeguate quantità di liquidi
Non ritardare la minzione
Soprattutto nel bambino di età < 3 anni, praticare multistix e urinocoltura ad ogni episodio febbrile.
Nelle età successive

Non è consigliata la profilassi antibiotica. Tutti gli studi[5,6] hanno dimostrato che la profilassi antibiotica riduce il n° di recidive, ma non il rischio di danno renale. Tra gli eventi avversi è da segnalare l'alto rischio di antibioticoresistenza.

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Ecografia

E' indicata in caso di:
- IVU anomala
- IVU in lattante di età < 6 mesi
- IVU ricorrenti

NON è indicata in caso di:
- Prima infezione in bambini di età > 6 mesi
- Cistite

DMSA

E' indicata in caso di IVU atipica o ricorrente nei bambini di età < 3 anni.
Da praticare 4-6 settimane dopo la risoluzione dell'episodio acuto

Cistouretrografia minzionale

E' indicata nei lattanti di età < 6 mesi con IVU atipiche o ricorrenti

Può essere considerata nei bambini di età > 6 mesi ma < 3 anni in caso di:
ectasie delle vie urinarie all'ecografia
scarso flusso di urina
infezioni da germi non E. Coli
storia familiare di RVU

NON è indicata nei bambini di età > 3 anni.

FOLLOW-UP

Non è necessario di routine

Bambini con anomalie del rene e delle vie urinarie devono essere seguiti da un pediatra monitorando peso, altezza, pressione sanguigna e proteinuria

Bambini con difetti minori o unilaterali necessitano di follow-up solo in caso di IVU ricorrenti o anamnesi familiare positiva o fattori di rischio per ipertensione

Bambini con anomalie renali bilaterali, ridotta funzionalità renale, aumento della pressione sanguigna e/o proteinuria devono essere seguiti da un nefrologo pediatra per rallentare la progressione della cronicizzazione.

Bambini asintomatici dopo 1 episodio di IVU non devono praticare es. delle urine di routine

Bambini con batteriuria asintomatica non necessitano di follow-up

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. **Urinary tract infection in children diagnosis, treatment and long-term management**
   National Institute for Health and Clinical Excellence 2007
   http://www.nice.org.uk/guidance/cg054
2. **Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months**.
   Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB.
   Pediatrics. 2011 Sep;128(3):595-610. doi: 10.1542/peds.2011-1330
3. **Febrile urinary tract infections in young children: recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up**.
   Ammenti A, Cataldi L. et al. Acta Paediatr. 2012 May;101(5):451-7.
4. **Feverish illness in children Assessment and initial management in children younger than 5 years**
   National Institute for Health and Clinical Excellence
   https://www.nice.org.uk/guidance/cg160
5. **Antimicrobial Prophylaxis for Children with Vesicoureteral Reflux**
   The RIVUR Trial Investigators N Engl J Med 2014;370:2367-76.
6. **Update on recent guidelines for the management of urinary tract infections in children: the shifting paradigm**
   Elijah Paintsil. Curr Opin Pediatr 2013, 25:88–94

Tabella 1 Sistema a semaforo per identificare il rischio di patologia severa < 5 anni
(Feverish illness in children Assessment and initial management in children younger than 5 years *NICE clinical guideline 160 2013)*

I bambini con febbre con **uno qualunque** dei sintomi o regni della **colonna rossa** devono essere considerati **ad alto rischio.**

Allo stesso modo, I bambini con segni e sintomi della **colonna gialla** e nessuno della colonna rossa devono essere considerati a **rischio intermedio**.

I bambini con segni e sintomi della **colonna verde** e nessuno delle colonne gialle e rosse devono essere considerati a **basso rischio**

	Verde – Basso rischio	Giallo – Rischio intermedio	Rosso – Alto rischio
Colore (di pelle, labbra o lingua)	Normale	Pallore segnalato (quindi notato) dai genitori	Pallido/marezzato/cinereo/blu
Attività	Risponde normalmente agli stimoli sociali Contento/sorride E' sveglio o si sveglia velocemente Pianto normalmente valido/non piange	Non risponde normalmente agli stimoli sociali Non sorride Si alza solo dopo stimolazione prolungata Ridotta attività	Non risponde normalmente agli stimoli sociali Appare malato al personale sanitario Non si sveglia o, se risvegliato, non rimane sveglio Pianto debole o molto acuto o continuo
Respirazione		Flaring nasale (alitamento delle pinne nasali) Tachipnea: frequenza respiratoria: >50 atti respiratori/minute, età 6–12 mesi; >40 atti respiratori/minute, età >12 mesis Saturazione ossigeno ≤95% con aria Crepitii al torace	Grunting Tachipnea: frequenza respiratoria: >60 atti respiratori/minute Reperto toracico moderato o severo
Circolazione e idratazione	Cute e occhi normali Mucose umide	Tachicardia: >160 battiti/minuto, età <12 mesi >150 battiti/minuto, età 12–24 mesi >140 battiti/minuto, età 2–5 anni Capillary refill time ≥3 seconds Mucose asciutte Scarsa alimentazione nel lattante Ridotta diuresi	Ridotto turgore cutaneo
Altro	Nessuno dei sintomi "gialli" o "rossi"	Età 3–6 mesi, temperatura Rigidità Gonfiore alla schiena o alle articolazioni Non sostiene in peso/non usa le estremità	età <3 mesi. temperatura ≥38°C Non-blanching rash Fontanella estroflessa Rigidità nucale Stato epilettico Segni neurologici focali Convulsioni focali