

Instituto Superior de Ciencias Médicas - Ciudad Habana

Facultad Finlay - Albarán

Hospital Pediátrico Universitario "Juan M. Márquez"

**CRITERIOS DE BAJO RIESGO DE
INFECCION BACTERIANA SEVERA EN
RECIEN NACIDOS FEBRILES SIN SIGNOS
DE FOCALIZACION**

TRABAJO PARA OPTAR POR LA CATEGORIA CIENTIFICA DE DOCTOR EN CIENCIAS MEDICAS

AUTOR *Dr. Manuel Díaz Alvarez*

Doctor en Medicina. Especialista de 2^{do} grado en Pediatría y Neonatología. Profesor Auxiliar

TUTOR *Dr. Olimpo Moreno Vázquez*

Doctor en Medicina. Especialista de 2^{do} grado en Pediatría y Neonatología. Profesor Titular.
Doctor en Ciencias Médicas

ASESOR *Lic. Humberto Martínez Canalejo*

Licenciado en Bioestadística. Profesor Auxiliar

Ciudad Habana. Cuba. 2003

El verdadero sentido de la investigación

Investigación es una palabra presuntuosa y solemne que asusta a mucha gente, pero no tiene por qué ser así. Representa solo un estado de ánimo, una actitud amistosa y favorable hacia lo que puede significar cambio. Es la mentalidad que resuelve los problemas, opuesta a la mentalidad que prefiere dejar las cosas como están. Es el espíritu del que compone música y no del mero virtuoso. Es la mente del mañana, en vez de la mente del ayer.

Charles Kettering

Dedicatoria:

A todos los niños, quienes son los más beneficiados con esta investigación A mis hijas y mi esposa

A mi madre, lejos en la distancia pero cerca de mi corazón A la memoria de mi padre, de quién proviene mi
vocación de hacerme médico



Agradecimientos:

No solo por ser habitual y costumbrista exponer los agradecimientos a personas o instituciones después de culminar una tesis, sino también, porque siento una satisfacción enorme en que se vean reflejados aquí todos aquellos a los que debo el apoyo en la materialización de lo que hoy presento como mi trabajo para la obtención de la categoría científica de Doctor en Ciencias Médicas, es que tengo que mencionar lo que prosigue:

Al profesor Olimpo Moreno Vázquez que ha sido faro y guía en mi desarrollo en la especialidad de Neonatología.

A mi familia que me ha apoyado espiritual y materialmente.

Al licenciado Humberto Martínez Canalejo en la asesoría estadística y revisión de estilo.

Al profesor Fernando Domínguez Dieppa por su confianza y apoyo constante.

A los profesores Dr. Erick Martínez y Dr. Guillermo Lagarde que con su oposición me ayudaron a mejorar este trabajo, al igual que al Dr. William Benitz por sus sabios aportes.

A los Profesores José Jordán, Jesús Perea, Roberto Carpió, Manuel Rojo, Margarita Valdés-Dapena, Raúl Riverón, Enzo Dueñas, Joaquín Pascual y Orlando Rigol que ofrecieron su tiempo y nivel científico para avalar este trabajo.

A mis amigos Ceferino Martínez y Roberto Valdés que me apoyaron incondicionalmente en los materiales necesarios para la impresión de la tesis.

A mis compañeros del Servicio de Neonatología (particularmente a la doctora María Teresa Fernández de la Paz), y del Servicio de Microbiología de nuestro hospital

SÍNTESIS



SINTESIS

Fundamento: Los criterios de bajo riesgo de infección bacteriana severa (IBS) de Rochester han devenido como el estándar para la evaluación de lactantes febriles menores de tres meses de edad. Se han creado otros criterios o modificaciones a los de Rochester que buscan elevar la calidad diagnóstica, entre los cuales se encuentra un método creado en nuestra institución.

Objetivo: Demostrar la efectividad de nuestro método de evaluación de bajo riesgo de infección bacteriana severa (IBS) en recién nacidos (RNs) febriles sin signos de focalización (SSF) sometidos a una amplia pesquisa de infección.

Pacientes y Método: Estudio prospectivo y analítico de RNs febriles SSF con pesquisa de sepsis y cultivo de distintos sitios realizados. Se aplicó el método propuesto por nosotros, el cual comprende: 1) historia de ser previamente sano, 2) no impresión médica de niño con aspecto tóxico-infeccioso, 3) no evidencia de infección focal en el examen físico, 4) fiebre $<39^{\circ}\text{C}$ y no persistente o recurrente, 5) conteo de leucocitos sanguíneos $>5.0 \times 10^9/\text{L}$ y $<20.0 \times 10^9/\text{L}$, 6) velocidad de sedimentación globular $<20\text{mm/h}$, y 7) leucocituria $<10,000/\text{mL}$. Además, se aplicó el método de Rochester a los mismos pacientes. La calificación de bajo riesgo por cualquiera de estos dos métodos considerada para el análisis fue la que devino después de la evolución del paciente en las primeras 48 horas de estadía. Se evaluaron los beneficios de la aplicación de nuestro método de evaluación con respecto al de Rochester tanto por análisis estadísticos como por consideraciones clínicas. **Resultados:** La incidencia de IBS fue de 23.6%, y resultó predominantemente significativa en el grupo de RNs clasificados de alto riesgo. La *E. coli* fue el microrganismo más

frecuente en los casos de infección del tracto urinario y el *Streptococcus* grupo B en las bacteriemias y meningitis. Después de la calificación de riesgo inicial ocurrió un cambio de categoría de riesgo de IBS en 27.3% de los casos evaluados por nuestro método y en solo 4.4% por el método de Rochester, lo que demuestra un mayor ajuste de nuestros criterios a la dinámica de los cambios clínicos del paciente. En los pacientes clasificados en el grupo de bajo riesgo por nuestros criterios hubo 5 pacientes portadores de IBS mientras que, en aquellos clasificados así por los criterios de Rochester hubo 15 casos de IBS. Las deducciones estadísticas efectuadas respaldan la efectividad de nuestro método. Los cinco casos fallecidos fueron calificados de alto riesgo por nuestro método en la evaluación inicial y, solo dos de esos cinco calificaron de alto riesgo cuando se aplicó el método de Rochester. En nuestro método de evaluación, la fiebre fue la variable clínica más relevante para calificar como RNs de alto riesgo a 10 de los 15 pacientes portadores de una IBS y al mismo tiempo clasificados de bajo riesgo por el método de Rochester. El 51.7% de los RNs egresaron satisfactoriamente sin haber recibido tratamiento antibiótico.

Conclusiones: Es elevada la incidencia de IBS, particularmente en los RNs calificados de alto riesgo. Los criterios de bajo riesgo de IBS planteados por nosotros son efectivos, más aún que los clásicos criterios de Rochester, tanto en los aspectos estadísticos como clínicos, cuando se aplican a una población de neonatos febriles SSF de infección; no obstante, debe tenerse en cuenta la ocurrencia de fallos en la clasificación de riesgo por ambos métodos. Las características de la fiebre y el estado tóxico-infeccioso, incluidos como variables clínicas en nuestro método, contribuyen a que la evaluación se ajuste a la posibilidad de cambios en la condición del paciente.

ÍNDICE

CAPÍTULOS	Pag
1. INTRODUCCIÓN	2
2. ANTECEDENTES	7
3. OBJETIVOS	15
4. METÓDICA	18
5. RESULTADOS	28
6. DISCUSIÓN	35
7. CONCLUSIONES	57
8. RECOMENDACIONES	59
9. TABLAS Y GRÁFICOS	61
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
11. ANEXOS	88

INTRODUCCIÓN



1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones continúan siendo un problema de morbimortalidad en Cuba y en el mundo, a pesar de los progresos alcanzados en la prevención y la existencia de nuevos y efectivos antibióticos.

La fiebre es una manifestación frecuente en las infecciones a cualquier edad, incluyendo al recién nacido (RN), y es quizás el síntoma o signo que impulsa con mayor premura a los familiares del niño para solicitar la asistencia médica, lo cual constituye hasta un 22.2% de las consultas ambulatarias⁽¹⁾.

Unas veces, la fiebre se acompaña de un cortejo sintomático que permite al médico identificar cuál es la fuente del proceso infeccioso, sin embargo, en otras ocasiones esta manifestación clínica puede ser la única expresión del proceso mórbido, o quizás asociarse a otros síntomas o signos generales que no son precisos para poder identificar el origen o focalización de la infección. Este último grupo de pacientes febriles sin signos de focalización (SSF) representa un reto de diagnóstico y tratamiento para el médico consultante, haciéndose más difícil esta situación cuando se trata de niños pequeños, como es el caso de los RNs⁽²⁾, y es además motivo frecuente de ingreso⁽³⁻⁴⁾.

Las infecciones tienen un amplio rango de severidad. Aunque muchas son benignas o de poca intensidad (virales o bacterianas), y pueden resolverse de manera espontánea o con tratamiento antibiótico apropiado, existen otras, especialmente de origen bacteriano que, por su severidad, son amenazantes para la vida. Varios estudios han demostrado la elevada frecuencia de presentación de infección bacteriana severa (IBS) en lactantes pequeños febriles^(2,5-20), lo cual

hace a este grupo de niños de elevado riesgo de presentar bacteriemia, meningitis bacteriana (MB), infección del tracto urinario (ITU), u otras infecciones bacterianas; de esta manera, la atención del médico al enfrentar un lactante o RN febril SSF se centraba hasta hace poco tiempo en la posibilidad de que existiera una IBS.

La búsqueda de signos clínicos y pruebas de laboratorio que posibilitan identificar al niño portador de una IBS ha sido motivo de múltiples investigaciones^(2,7-8,10,16,19-21), muchas de las cuales han dado resultados contradictorios.

En los estudios que se han ejecutado hasta el presente, con el objetivo de identificar los niños con "alto riesgo" de IBS, basándose en hallazgos clínicos y de laboratorio, ninguna de las variables analizadas simplemente o combinadas han tenido valor predictivo positivo (VPP) elevado^(11-13,15,17-18,22) y por tanto no es satisfactorio proceder en esta dirección. Teniendo esto en cuenta, otro enfoque del problema ha sido desarrollar estrategias para identificar a niños febriles menores de tres meses de edad con "bajo riesgo" de IBS, destacándose en la última década los criterios de Rochester^(12-13,22), que tienen elevado valor predictivo negativo (VPN) para IBS y se han tomado como el estándar para la evaluación de lactantes febriles menores de tres meses de edad, en base a los cuales se han introducido cambios en la conducta a seguir con este grupo de lactantes febriles. En lo que hay consenso general es en la aceptación de que, el RN febril merece especial atención, pero, no hay uniformidad en cómo orientar este problema hacia políticas y procedimientos de evaluación y tratamiento⁽²³⁻²⁵⁾. Por un lado, tenemos autores que recomiendan un enfoque conservador, con ingreso y antibióticoterapia o no, en espera de los resultados de los cultivos bacteriológicos realizados^(12,18,20,22,25-26), mientras que otros expresan la posibilidad de

seguimiento ambulatorio de un grupo seleccionado de niños con bajo riesgo de IBS^(2,5,11,14,21,22,27-30).

Desde hace algunos años, un equipo de especialistas en nuestro Servicio de Neonatología ha desarrollado algunas investigaciones para conocer la problemática del RN febril en nuestra población. Estas investigaciones se han realizado escalonadamente en distintos períodos de tiempo, en una secuencia continua, de tal manera que obtuvimos un conocimiento objetivo de nuestra forma de proceder con estos pacientes, y que junto a la experiencia internacional, por la literatura revisada, nos permitió crear nuestros propios criterios de evaluación de riesgo de IBS en RNs febriles SSF.

Según los datos que manejamos en nuestra actividad administrativa en el Servicio de Neonatología, la cuarta parte de los pacientes atendidos por cuerpo de guardia son RNs febriles SSF y la tercera parte de los ingresos lo constituyen estos pacientes, de lo cual se deduce que, el RN febril es un problema de salud frecuente, que necesita tener una atención particular, con un fundamento científico sólido con vistas a minimizar en lo posible los errores o malas prácticas clínicas en la asistencia médica.

Durante el transcurso del tiempo hemos sumado más experiencia en este campo y contamos con más información internacional escrita y “online” a través de Internet, además de que confrontamos en distintos escenarios científicos nuestros resultados y llegamos a apreciar que podíamos perfeccionar más la metodología del estudio. Surge la posibilidad de retomar en conjunto los trabajos publicados para iniciar el proceso de obtención de la categoría científica de Doctor en Ciencias Médicas, lo cual era una buena oportunidad para perfeccionar lo realizado. De esta manera, con todos los conocimientos ganados y la problemática planteada, nos decidimos a

realizar la presente investigación, la cual abarcó a todos los RNs reclutados desde el inicio de nuestros estudios, pero con una muestra seleccionada de manera más exigente y con otros enfoques para el análisis estadístico. Esto, a su vez, permite tener una mayor confianza en el método de evaluación creado y fundamentar así la estrategia de manejo del RN febril SSF.

ANTECEDENTES

2. ANTECEDENTES

1- Una primera investigación, que abarcó 337 RNs febriles consecutivos, de los cuales 126 (37.4%) tenían signos de focalización en la evaluación inicial del cuadro febril y 211 (62.6%) no lo presentaban, tenía la finalidad de conocer los resultados relacionados con el modo de proceder según la evaluación inicial del RN febril, en la importancia de ésta para la identificación temprana de las causas infecciosas y de cómo se empleó la antibióticoterapia en estos niños⁽³¹⁾.

Se demostró que hubo diferencias significativas en la realización de los exámenes complementarios realizados en la evaluación inicial entre los grupos de RNs febriles SSF y aquellos con un foco aparente del evento febril, destacándose que el uranálisis con cultivo bacteriológico y la punción lumbar con análisis citoquímico y cultivo bacteriológico del líquido cefalorraquídeo (LCR), fueron más frecuentemente indicados en el grupo de pacientes SSF. La radiografía de tórax se realizó predominantemente en los RNs que evidenciaron signos de focalización (manifestaciones respiratorias), aunque en el 51.6% de los pacientes SSF también se realizó este estudio; sin embargo, sólo hubo 12 pacientes (5.6%) en el grupo de RNs febriles SSF en los que se diagnosticó bronconeumonía, mientras que en el grupo con focalización del cuadro febril 39 (18.4%) egresaron con el diagnóstico de bronconeumonía ($p < 0.001$). De esta manera, se demostró que es poco probable que en RNs febriles SSF un estudio de radiografía de tórax en la evaluación inicial muestre resultados positivos.

A partir de los exámenes complementarios realizados en la evaluación inicial, se llegó al diagnóstico de todos los casos de bacteriemia y MBs, de 84.3% de las bronconeumonías, 81% de las meningitis asépticas y 72.7% de las ITUs. Así, al efectuar una pesquisa amplia de sepsis,

después de un interrogatorio y examen físico meticuloso se pudo llegar al diagnóstico de infecciones graves, las cuales no tienen una expresión clínica evidente en niños de edad neonatal. En esta pesquisa se incluyen los cultivos bacteriológicos y se puede tener un diagnóstico definido de una infección bacteriana en las primeras 24 a 48 horas, que permita los ajustes necesarios. Todos los RNs con ITU, MB, meningitis aséptica (excepto un caso para este último diagnóstico), se presentaron en el grupo con ausencia de signos de focalización. También, fue más frecuente la bacteriemia en este grupo de pacientes y este hecho los convierte en el grupo de pacientes expuesto a mayor riesgo, por la probabilidad de que alberguen con mayor frecuencia una IBS. Después de la evaluación inicial no se prescribió tratamiento antibiótico en el 76.3% de los RNs febres SSF. Algunos pacientes tuvieron indicación de esta terapéutica después del ingreso, o suspensión de los indicados inicialmente en evaluaciones posteriores. Al término del tiempo de hospitalización el 59.7% de los RNs febres SSF no recibieron antibióticoterapia, además, a 11 pacientes de los 50 a los que se les indicó este tratamiento micialmente (22%), se les suspendió antes de las 72 horas de evolución.

No hubo fallecidos en el grupo de RNs febres SSF, por lo que nuestra práctica de tratamiento con antibióticos resultó favorable.

2- En una segunda investigación, nos limitamos a estudiar los 211 RNs febres SSF, con vistas a conocer la frecuencia de IBS en ellos e identificar los hallazgos clínicos y de laboratorio que se relacionaban con la presencia de IBS⁽²⁰⁾.

La incidencia de IBS fue de 17.5%, representada principalmente por ITU (10.4%), bacteriemia (2.8 %) y MB (2.3%). Hubo casos aislados de celulitis/fasciitis necrosante, artritis séptica y

bronconeumonía. Esto quiere decir que uno de cada 6 RNs febriles SSF puede ser portador de una IBS.

Entre los agentes causales de IBS en general, identificamos que los microrganismos Gram negativo fueron los predominantes (70.3%), liderados por la *E. coli*, mientras que entre los Gram positivos fueron más frecuentes el *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* del grupo B. De acuerdo con los tipos de IBS, el *Staphylococcus aureus* fue el microrganismo predominante en las bacteriemias aisladas, el *Streptococcus* del grupo B en las MBs y la *E. coli* en las ITUs.

Las variables clínicas y de laboratorio estudiadas que tuvieron asociación significativa con la presencia de IBS y sus valores relevantes fueron:

- impresión de niño tóxico-infeccioso (positiva)
- antecedentes permatales patológicos (APP) (positivos)
- altura de la fiebre ($> 39^{\circ}\text{C}$)
- duración de la fiebre (persistencia o recurrencia > 12 horas)
- sexo (masculino)
- conteo de leucocitos sanguíneos ($< 5.0 \times 10^9/\text{L}$ o $> 20.0 \times 10^9/\text{L}$)
- velocidad de sedimentación globular (VSG) ($> 20 \text{ mm/hora}$)
- conteo de leucocitos en orina ($> 10,000/\text{mL}$)

3- En la tercera investigación, se amplió discretamente la muestra de RNs febriles SSF a 229 niños consecutivos y se hizo la evaluación diagnóstica de las variables clínicas y de laboratorio que habíamos encontrado estaban asociadas significativamente con la presencia de IBS y establecimos criterios de evaluación de riesgo según estas variables, con el objetivo de evaluar la efectividad de estos como medio de predicción negativa de IBS y comparamos nuestros

resultados con la aplicación de los criterios de bajo riesgo de IBS de Rochester a este mismo grupo de pacientes. En esta muestra, algunos RNs no tenían realizado todos los exámenes de orina y VSG y en otros RNs se carecía de los resultados de análisis del LCR⁽³²⁾.

La evaluación diagnóstica por el método de predicción mostró que el VPP para IBS de cada una de las distintas variables clínicas y de laboratorio por separado y de la presencia de al menos una de estas al considerarla en conjunto, fue menor de 50%. Por otra parte, ninguna de las variables clínicas y de laboratorio alcanzó a tener 90% de VPN, sin embargo, el análisis en conjunto permitió tener un VPN para IBS de 98.9%.

De acuerdo con los criterios de clasificación de riesgo de IBS establecidos, el 59.8% de los RNs febriles recibieron la clasificación de alto riesgo, por tener al menos un hallazgo clínico o de laboratorio positivo y 40.2% se calificaron como bajo riesgo por cumplir con todos los criterios definidos para esta categoría.

La presencia de IBS ocurrió de manera casi exclusiva en el grupo de RNs calificados como alto riesgo de acuerdo con nuestra clasificación (29.2%) y solo se presentó un caso con IBS en el grupo de RNs de bajo riesgo (1.1%). Las diferencias fueron altamente significativas. Quedó demostrado con esto la utilidad de realizar la clasificación en alto y bajo riesgo de IBS para poder delinear tácticas de manejo.

Al aplicar nuestros criterios de riesgo de IBS y los de Rochester a la misma población de pacientes, resultó que 5 niños en el grupo de RNs febriles calificados de bajo riesgo por los criterios de Rochester tuvieron algún tipo de IBS (1 bacteriemia, 1 MB, 2 ITU y 1 celulitis), mientras que, entre los pacientes con esta misma calificación, pero clasificados por nuestros criterios, solo hubo un RN con IBS que resultó ser bacteriemia. De esta manera, nuestra

alternativa de evaluación mostró un saldo superior con respecto al método de referencia clásico (criterios de Rochester).

4- Otra investigación, motivo de un trabajo de terminación de especialidad médica, se realizó con el mismo diseño de la anterior pero con una "muestra fresca", o sea, con un grupo diferente de RNs febriles SSF, los cuales fueron reclutados "a posteriori" de la muestra anterior. En esta oportunidad, la muestra de estudio abarcó 236 RNs consecutivos. El objetivo fundamental fue comprobar la validez de la aplicación de los nuevos criterios de bajo riesgo de IBS en este tipo de pacientes¹⁰. Comprobamos que nuestros resultados coincidieron con los encontrados en la investigación anterior en cuanto a que el método de evaluación creado en nuestra institución, basados en los nuevos criterios establecidos, tuvo igualmente un saldo superior con respecto a la aplicación de los criterios de bajo riesgo de IBS de Rochester.

Con la calificación de bajo riesgo de IBS según nuestro método de evaluación, se encontró que hubo cuatro RNs portadores de IBS (todos fueron ITU) mientras que, con esta misma calificación, según los criterios de Rochester, se identificaron 14 RNs que albergaban algún tipo de IBS (tres bacteriemias aisladas, dos MBs y 9 ITUs). Comprobamos que nuestro método de evaluación fue 100% efectivo para la predicción de MB y de bacteriemia. Definitivamente, con esta investigación nuestro método fue validado mediante una nueva muestra de pacientes.

5- En la siguiente investigación se seleccionó de la base de datos creada a partir de las investigaciones previas, a aquellos RNs febriles SSF que tuvieran realizados los exámenes de cituria y urocultivo, lo cual abarcó una muestra de 399 pacientes. El objetivo fue determinar si existían hallazgos clínicos y de laboratorio que identificaran con más individualidad la ITU con respecto a otras IBSs, al momento de proceder con la evaluación inicial del RN febril⁽³⁴⁾.

Cuando se comparó el grupo de RNs con ITU vs. pacientes sin IBS, se encontró que la ITU se asoció significativamente con un resultado de cítruria positivo, el sexo masculino y una VSG acelerada. Por otra parte, en la comparación de RNs febriles con otras IBSs (excepto ITU) vs. pacientes sin IBS, resultó que la asociación significativa se debió a los APP positivos, estado tóxico-infeccioso, VSG acelerada y fiebre recurrente o persistente. De esta manera, aunque el enfoque de la evaluación del RN febril SSF sigue siendo la identificación de pacientes de bajo riesgo de IBS, hay un grupo de pacientes que toman la calificación de alto riesgo al no cumplir con los requisitos establecidos en los criterios de bajo riesgo. En caso de ser calificado de alto riesgo, se puede sugerir como diagnóstico más probable que el paciente podría tener una ITU cuando el uranálisis es positivo y/o el RN es del sexo masculino, mientras que podría tener otro tipo de IBS cuando son otros los hallazgos clínicos y de laboratorio positivos, incluidos en el método de evaluación propuesto.

El examen de uranálisis tuvo una sensibilidad de 67.2% y un valor de falsos negativos de 32.7%, lo cual quiere decir que aproximadamente 1/3 de los pacientes con ITU pueden tener un examen de orina normal. No obstante esto, la mayoría de los pacientes que tuvieron ITU con uranálisis negativo tuvieron además otros hallazgos clínicos o de laboratorio positivos que permitieron reconocer al paciente como de alto riesgo de IBS.

6- Por último, se seleccionó una parte de la muestra inicial de pacientes con la que comprobamos la utilidad de nuestro método de evaluación, y de la "muestra fresca" de RNs febriles, que sirvieron para validar este método, con el objetivo de perfeccionar los criterios de inclusión para optimizar los resultados.

El resultado del análisis comparativo entre los dos métodos de evaluación de riesgo para IBS en RNs febriles SSF coincidió con las investigaciones anteriores, e igualmente fue más satisfactorio que el de Rochester para pacientes con las características descritas ⁽³⁵⁾

Otro aspecto que destacamos en esta investigación y que inclina la balanza a favor de la aplicación de nuestros criterios, preferentemente a los de Rochester, es que en sí mismos incluyen elementos a evaluar de manera continua y sin necesidad de repetir exámenes de laboratorio en las primeras horas posteriores a la evaluación inicial del paciente y antes de tener conocimiento de los cultivos realizados en su primera evaluación.

7- Todo lo anteriormente expresado, junto con los resultados de investigaciones internacionales, son los fundamentos que sirvieron de respaldo a la creación de un flujograma de atención del RN febril SSF. Este flujograma se centra en la evaluación de riesgo de IBS, la cual toma como método los nuevos criterios propuestos ⁽³⁶⁾.

8- En el proceso de confección de las Guías de Prácticas Clínicas de Neonatología, el grupo de expertos seleccionados para ello, consideró que había fundamentos, por las investigaciones previamente mencionadas y por distintos textos y artículos revisados de la literatura internacional, para que el flujograma de atención del RN febril SSF formara parte de estas guías y así estén publicadas en este documento ⁽³⁷⁾.

OBJETIVOS



3. Objetivos

a) General

- Demostrar la efectividad de nuestro método de evaluación de riesgo de infección bacteriana severa en recién nacidos febriles sin signos de focalización sometidos a una amplia pesquisa de infección

b) Específicos

- Determinar la incidencia de infección bacteriana severa en una muestra seleccionada de recién nacidos febriles sin signos de focalización ingresados en el Servicio de Neonatología del Hospital Pediátrico Universitario “Juan M. Márquez”, desde Febrero de 1992 hasta Mayo de 1995
- Identificar los microrganismos causales de las infecciones bacterianas severas
- Determinar la proporción de pacientes que clasificaron de bajo riesgo de infección bacteriana severa a partir de una evaluación inicial y cuántos cambiaron esta categoría de riesgo evolutivamente (primeras 48 horas) al aplicar nuestro método de evaluación y el de Rochester en la clasificación posterior
- Conocer las infecciones bacterianas severas que se presentaron en pacientes clasificados de bajo riesgo por cada método de evaluación
- Identificar las manifestaciones clínicas y de laboratorio que se modificaron evolutivamente después de la primera evaluación del paciente, que permitieron el cambio de categoría de riesgo

- Establecer estadísticamente la superioridad de nuestros criterios de bajo riesgo de infección bacteriana severa con respecto a los de Rochester
- Determinar la tasa de fallecidos en esta población y la clasificación de riesgo que recibieron en la evaluación inicial
- Conocer la proporción de pacientes que recibieron tratamiento antibiótico de acuerdo a la evaluación y evolución durante la hospitalización

c) Colateral

- Fundamentar el protocolo de atención del recién nacido febril sin signos de focalización basado en la experiencia internacional y la nuestra, particularmente en los criterios de bajo riesgo de infección bacteriana severa propuestos

METÓDICA



4. METÓDICA

Tipo de estudio

Este estudio tiene carácter prospectivo por la toma de los datos y es de tipo analítico por el manejo de la información.

Universo

El universo de estudio estuvo constituido por todos los pacientes de hasta 30 días de edad, ya egresados de hospitales maternos, y asistidos consecutivamente por presentar fiebre referida o constatada al momento de la evaluación inicial, e ingresados en el Servicio de Neonatología del Hospital Pediátrico Universitario “Juan Manuel Márquez”, desde Febrero de 1992 hasta Mayo de 1995.

Criterios de inclusión

- Síndrome febril agudo (temperatura axilar $> 37.5^{\circ}\text{C}$) en que no hubiera signos de focalización en la evaluación inicial
- Realización de exámenes de pesquisa de sepsis (todos inclusive): conteo global y diferencial de leucocitos sanguíneos, VSG, examen citoquímico del LCR, cituria y cultivos bacteriológicos de sangre, orina y LCR.

Criterio de exclusión

- Haber recibido tratamiento antibiótico dentro de las 72 horas previas al ingreso.

Población de estudio

Después de considerar los requisitos establecidos de inclusión y exclusión en la investigación, quedó conformada la población de estudio que resultó ser de 288 RNs.

Técnica de recolección de datos y fuente de información

La fuente de información para el llenado de la encuesta fueron los expedientes clínicos y los resultados de estudios de laboratorios clínicos y bacteriológicos.

La recolección de los datos necesarios se basó en la información disponible en los expedientes clínicos, así como en la observación y seguimiento de los pacientes a partir del momento de su inclusión en el estudio.

Variables

Las variables de estudio consideradas fueron: edad, sexo, APPs de riesgo de sepsis, tratamiento antibiótico recibido y momento en que se utilizó, impresión de niño tóxico-infeccioso, máxima temperatura registrada, tiempo con fiebre previo a la admisión y persistencia o recurrencia en las primeras 48 horas de ingresado. De igual manera, se registraron los resultados del conteo global y diferencial de leucocitos sanguíneos, VSG, cituria, examen citoquímico del LCR, radiografías, resultados de cultivos bacteriológicos de sangre, orina, LCR y otros cultivos. Por último, el diagnóstico y la evolución final.

Definiciones

Recién nacido: debido a razones de la práctica asistencial en nuestro servicio, en el presente estudio un RN significa un niño que tenga hasta 30 días de edad inclusive.

Recién nacido previamente sano: es el RN a término y con buen peso al nacer, sin ningún antecedente patológico materno o del período del periparto sugestivo de infección, con evolución postnatal sin complicaciones o eventos patológicos, sin historia de ser portador de enfermedad subyacente y no uso de antibióticoterapia ni ingreso hospitalario previo a la evaluación.

Antecedentes patológicos perinatales positivos: son aquellos con riesgo para una infección como: amnionitis, fiebre intraparto materna, rotura de membranas mayor de 24 horas, ingresos hospitalarios anteriores del RN con procederes de venipunturas, cateterismo umbilical, ventiloterapia. Este concepto incluye además a los RNs pretérmino (< 37 semanas) y de bajo peso (< 2500 gramos).

Recién nacido sin signos de focalización: es aquel niño que no presenta manifestaciones clínicas focales que puedan explicar el origen de la fiebre, después de ejecutar el médico un interrogatorio a los familiares y examen un físico al RN en su evaluación inicial.

Aspecto tóxico-infeccioso: es el propio de un RN que muestra manifestaciones clínicas consistentes con el síndrome de sepsis: letargia, coloración terrosa, signos de pobre perfusión o marcada hipoventilación, hiperventilación o cianosis.

Fiebre, incremento de la temperatura corporal debido a la elevación del punto de termorregulación hipotalámico y que se consideró como tal cuando la temperatura axilar fue >37.5°C.

Fiebre persistente o recurrente: cuando ocurrió otros episodios de fiebre, después del evento febril inicial de manera continuada o intermitente (tanto si aconteció antes de su ingreso o en su estadía durante la hospitalización), si el paciente estaba con buena hidratación y sin exposición a fuentes de calor o sobrearropamiento.

Infección bacteriana severa: se agrupó así a un conjunto de infecciones graves que necesitan de tratamiento antibiótico parenteral para su resolución y que incluye a la bacteriemia, MB, ITU, artritis/osteomielitis (AO), con cultivos bacterianos positivos en sangre, LCR, orina y líquido articular u óseo respectivamente. Igualmente, a la celulitis/fasciitis con o sin cultivo positivo y a

la bronconeumonía por la imagen radiográfica con los signos clínicos propios de ella, asociada a cultivo de sangre positivo de bacteria patógena.

Bacteriemia: cuando se encontró un hemocultivo positivo a un microrganismo patógeno habitual, o dos hemocultivos positivos a un mismo microrganismo no patógeno habitual, obtenidos en momentos diferentes, junto con otras manifestaciones propias de la infección además de la fiebre. Se calificó como bacteriemia asociada a otra IBS si el mismo microrganismo se encontró en otros sitios (LCR, orina, líquido articular, etc), o había una fuente de infección clínicamente evidente (bronconeumonía, celulitis/fasciitis); y bacteriemia aislada si no se demostró otra infección de este tipo como origen de la misma.

ITU: cuando se encontró un cultivo bacteriano positivo a un microrganismo simple con cualquier cantidad de unidades formadoras de colonia (UFC)/mL en orina obtenida por punción vesical, o más de 10^4 UFC/mL si se obtuvo por la técnica de cateterismo, o más de 10^5 UFC/mL en orina obtenida por bolsa colectora o chorro medio. En este último caso fue necesario tener dos urocultivos positivos al mismo microrganismo, obtenidos en momentos diferentes.

MB: pleocitosis del LCR $> 30 \times 10^6/L$ y/o hipoglucorraquia e hiperproteinorraquia, con cultivo bacteriológico positivo del LCR y/o sangre.

Evaluación y tratamiento de los pacientes

A todos los RNs se les realizó una evaluación inicial que comprendió interrogatorio, examen físico y la realización de los exámenes de laboratorio de pesquisa de sepsis mencionados anteriormente, así como otros exámenes radiográficos y cultivos de acuerdo con el criterio del médico. No se realizaron estudios con vistas a la identificación de infecciones virales.

Se tomó en cuenta la fiebre referida por los familiares si se utilizó un termómetro clínico de mercurio y ya en el hospital se tomó la temperatura axilar con un instrumento similar, durante un tiempo mínimo de 3 minutos, en el momento de admisión al servicio y con una frecuencia de cada 3 ó 4 horas posteriormente en el período de internamiento.

A todos los RNs febriles se les aplicaron los criterios de bajo riesgo de ÍBS para lactantes menores de tres meses de edad de Rochester⁽¹²⁻¹³⁾, así como los criterios de bajo riesgo de IBS que fueron creados por nosotros⁽³²⁾. Estos criterios son los siguientes:

a) Criterios del Hospital Pediátrico Universitario “Juan M Márquez”

- No impresión médica de niño con aspecto tóxico-infeccioso
- Historia de ser previamente sano
- No evidencia de infección focal en el examen físico
- Fiebre < 39°C.
- Fiebre no persistente o recurrente (no más de 12 horas de evolución).
- Conteo de leucocitos sanguíneos $> 5.0 \times 10^9/L$ y $< 20.0 \times 10^9/L$
- VSG $< 20\text{mm}/\text{h}$.
- Conteo de leucocitos en orina $< 10,000/\text{mL}$

b) Criterios de Rochester

- No-impresión médica de niño con aspecto tóxico-infeccioso
- Historia de ser previamente sano
- No evidencia de infección focal (excepto otitis) en el examen físico
- Conteo de leucocitos sanguíneos $> 5.0 \times 10^9/L$ y $< 15.0 \times 10^9/L$
- Conteo absoluto de neutrófilos inmaduros $< 1.5 \times 10^9/L$

- Conteo de leucocitos en orina < 10,000/mL
- Conteo de leucocitos en examen microscópico de heces fecales < 5 /campo si diarreas

No se tomaron en cuenta para la clasificación de los RNs de riesgo, ni los resultados del análisis citoquímico del LCR ni de las radiografías, sino que estas fueron consideradas para el diagnóstico del evento febril.

Si fue necesario, se hicieron reevaluaciones en las primeras horas de ingresado el paciente, siempre que no se tuvieran aún resultados de cultivos iniciales, o estos hubieran sido negativos, en la cual se repitieron todos o algunos de los exámenes complementarios ya señalados. Estas reevaluaciones fueron realizadas siempre por especialistas de Neonatología. En el período de la investigación no ocurrieron cambios en el personal médico.

El uso de la antibióticoterapia estuvo sujeto a la consideración del médico que hizo la evaluación inicial. Los ajustes terapéuticos estuvieron en dependencia de la evolución del paciente, los resultados de los cultivos bacteriológicos y las reevaluaciones efectuadas a algunos RNs.

Clasificación de riesgo de IBS

Los RNs febriles fueron clasificados de bajo riesgo de IBS cuando cumplieron todos y cada uno de los requisitos mencionados con anterioridad; de alto riesgo si incumplieron alguno de ellos.

Se realizó una primera calificación de bajo riesgo de IBS por cada uno de los métodos señalados, tomando como base los resultados de la evaluación inicial. Esta calificación prevaleció o sufrió cambios de acuerdo con la evolución del paciente en las primeras 48 horas de estadía. Esta calificación posterior fue la que se consideró finalmente para el análisis de la efectividad de tales criterios.

Para poder aplicar los criterios de Rochester se tuvieron en cuenta las siguientes adecuaciones. Como nosotros no hacemos el examen de conteo absoluto de neutrófilos inmaduros, este se hizo equivalente al cálculo de este tipo de leucocitos por el resultado del examen diferencial en el leucograma. Ningún RN con cuadro de diarreas es ingresado en nuestro servicio y por tanto no fue necesaria la realización de examen de heces fecales.

Obtención y procedimientos para las muestras de laboratorio clínico y bacteriológico

Para obtener las distintas muestras para exámenes complementarios se tomaron las debidas medidas de asepsia y antisepsia y el procesamiento de las muestras de laboratorio clínico y cultivos bacteriológicos se hizo mediante las técnicas convencionales en nuestro hospital.

Procesamiento estadístico

Para el procesamiento estadístico, los datos fueron recolectados prospectivamente y transcritos a una hoja de encuesta y, posteriormente, se introdujeron en una base de datos confeccionada al efecto, utilizando una computadora Pentium, mediante el sistema FoxPro versión 2.6 para Windows. La entrada de los datos en este sistema se hizo siempre por dos personas, las cuales repitieron el procedimiento para detectar posibles errores.

Se utilizó el test de la Z para la comparación de proporciones mediante el sistema automatizado STATISTICA 4.2 al cotejar la presencia de IBS en los grupos resultantes de la clasificación de riesgo (alto y bajo), así como en los provenientes del método de evaluación (el nuestro y el de Rochester).

El análisis de la concordancia Predicción-Predicción entre los dos métodos de evaluación empleados se efectuó mediante el coeficiente kappa de Cohén, el cual es de amplia utilización en estudios clínicos y epidemiológicos⁽³⁸⁻³⁹⁾, de la misma manera, se evaluó la concordancia Evento-

Predicción para dichos métodos. La efectividad de cada modelo predictivo se midió con el área bajo la curva "receiver operating characteristic" (ROC) y su error estándar, asociada a una regresión logística con una matriz "de costos" apropiada según la experiencia del autor y está de acuerdo con el diseño del programa BMDP versión 7.11 para MS-DOS (Statistical Solutions Ltd., Cork, Ireland) como una medida óptima de la capacidad pronostica global de un procedimiento, y es también un recurso útil para el examen comparativo de diferentes criterios diagnósticos⁽⁴⁰⁾, además de que permite sopesar diferencialmente los resultados falsos positivos (innecesario tratamiento) y resultados falsos negativos (oportunidades de tratamiento perdidas); la comparación de las áreas bajo dos curvas se llevó a efecto mediante un test Z basado en la distribución gaussiana⁽⁴¹⁻⁴²⁾. Esta matriz "de costos" se muestra a continuación.

		Matriz de costos:	
		PREDICCIÓN	
CASOS	No IBS	Sí IBS	
	No IBS	1	-1
Sí IBS		-10	5

La evaluación estadística de las características operacionales de los dos procedimientos diagnósticos de bajo riesgo se hizo por medio de los valores puntuales e intervalos de confianza (IC) al 95 % de cada uno de los indicadores básicos de su desempeño. La comparación de dichos procedimientos se basó en los datos categóricos y fue realizada con el test de McNemar si las

observaciones eran pareadas y, con el test exacto de Fisher cuando las observaciones eran no pareadas⁽⁴³⁻⁴⁴⁾.

Se llevaron a cabo otros análisis mediante tasas y porcentajes.

El nivel de significación estadística escogido fue 0.05.

Aspectos bioéticos

Dentro de los aspectos deontológicos, como práctica habitual de ética, siempre que se ingresó un paciente con sospecha de una infección se expresó a los familiares la necesidad de hacer el estudio mediante la ejecución de una serie de procedimientos de diagnóstico que permitieran corroborar la impresión diagnóstica inicial, algunos de los cuales podían presentar riesgos potenciales de daño y se solicitó el consentimiento verbal para poder realizar los mismos. No se requirió del consentimiento escrito debido a que los exámenes de laboratorio y tratamientos fueron consistentes con los preceptos de las buenas prácticas clínicas.

La investigación fue aprobada por el Comité de Ética y el Consejo Científico del hospital.

RESULTADOS



5. RESULTADOS

Con los requisitos de inclusión planteados reclutamos 294 RNs febriles SSF. Se excluyeron 6 casos por recogerse el antecedente de haber recibido tratamiento antibiótico en las 72 horas previas a la evaluación inicial; así, la población de estudio se redujo a 288 pacientes; de estos, 150 pacientes tenían menos de 15 días de edad (rango 3-30 días) y 168 eran del sexo masculino. Identificamos 68 RNs portadores de IBS, lo cual establece una incidencia de 23.6% (tabla 1 y gráfico 1), de los cuales 50 fueron del sexo masculino y en un rango de edad de 4 a 29 días. El tipo de IBS predominante fue la ITU con una incidencia de 16.3%, lo cual constituye el 69.1% de todas las IBS. El diagnóstico de ITU se hizo en 41 pacientes por el método de punción vesical y en otros 6 por la técnica de chorro medio o bolsa colectora. La mayor parte de los pacientes con ITU eran del sexo masculino (40/47). Las cifras para bacteriemia aislada y MB fueron respectivamente 3.8% y 2.4%. Hubo un paciente con ITU que tenía bacteriemia asociada; todos los casos con MB, AO y bronconeumonía cursaron coincidentemente con bacteriemia, por lo que la incidencia de bacteriemia aislada y asociada a otra IBS fue de 7.6%. Al explorar la incidencia de IBS en cada grupo de riesgo (alto y bajo riesgo), que se conformaron después de aplicar nuestros criterios (tabla 2), se aprecia que la presencia de IBS ocurre de manera predominante en el grupo de RNs clasificados de alto riesgo de IBS con 30.3%, mientras que en el grupo de bajo riesgo fue de 6.2% ($p < 0.01$). Según el tipo de IBS verificamos que los pacientes con bacteriemia aislada junto con aquellos que cursaron con bacteriemia asociada a otra IBS y además, los pacientes portadores de ITU, también se concentraron significativamente entre los clasificados de alto riesgo ($(p < 0.02$ y $p < 0.01$ respectivamente). Todos los casos con

meningitis obtuvieron calificación de alto riesgo, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para este tipo de IBS.

El predominio de determinados microrganismos varió de acuerdo al tipo de IBS en cuestión (tabla 3); así, en las ITUs se aislaron con mayor frecuencia las enterobacterias en 40/47 (85.1%) de los RNs y fundamentalmente la *E. coli* en 22/47 (46.8%), mientras que en las bacteriemias aisladas y en las MBs identificamos como el agente más frecuente el *Streptococcus* P hemolítico del grupo B en 36.4% y 57.1% de los pacientes afectados respectivamente por estas IBSs.

En el gráfico 3 exponemos un flujoGRAMA de evaluación y clasificación de riesgo de IBS de acuerdo al método utilizado para tener una visión general del proceso y a continuación particularizar algunos aspectos.

Mostramos los cambios en la clasificación de riesgo como reflejo de la dinámica de las transformaciones clínicas que se presentan en los pacientes después de una clasificación inicial de riesgo. A partir de aquí se determina el método más apropiado para el seguimiento de dicha dinámica (tabla 4). Después de realizada la evaluación inicial de riesgo de IBS a todos los RNs SSF, a los cuales les fueron aplicados ambos criterios, los de Rochester y los planteados por nosotros, observamos que, 38.2% fueron calificados inicialmente de bajo riesgo por los criterios nuestros y, 55.5% por el método de Rochester. Según la evolución clínica de los pacientes en las primeras 48 horas de ingresado, ocurrió un cambio en la calificación de bajo riesgo asignada inicialmente en 30/110 (27.3%) RNs evaluados según lo señalado por nuestros criterios, mientras esto solo ocurrió en 7/160 (4.4%) RNs siguiendo el método de Rochester, lo cual determinó que, la misma condición de bajo riesgo se mantuvo posteriormente en 27.7% de los pacientes según nuestros criterios y en 53.1% si se trataba de los de Rochester.

Respecto a los 30 pacientes que cambiaron la categoría de riesgo según los criterios planteados por nosotros, en dos de ellos esto se debió a que, se modificó su buena apariencia a estado tóxico-infeccioso, en 26 casos debido a la ocurrencia de fiebre persistente o recurrente como único hallazgo clínico y en otros dos pacientes obedeció a la variación de algún criterio clínico junto a resultados anormales de exámenes de laboratorio. Siguiendo los criterios de Rochester, el cambio en la calificación de riesgo de IBS se debió en 6 RNs a la aparición de un estado tóxico- infeccioso como única variable clínica y, en un paciente fue debido a hallazgos anormales de exámenes de laboratorio repetidos en la reevaluación.

Los resultados que siguen son exponentes de la efectividad clínica de la aplicación de ambos métodos de evaluación de riesgo a partir de la evaluación inicial y también de la posterior, la cual finalmente determinó la efectividad de uno u otro método (tablas 5 y 6). De acuerdo a la evaluación inicial se puede apreciar que al clasificar los pacientes por nuestros criterios ocurrió que 9 pacientes fueron portadores de una IBS con una calificación de bajo riesgo: 7 con ITU, uno con MB y dos con bacteriemia (uno de ellos con bacteriemia asociada a MB), mientras que siguiendo los criterios de Rochester hubo 18 RNs que tenían una IBS: 12 con ITU, tres con MB y también 6 con bacteriemia (incluyendo tres pacientes con bacteriemia asociada a MB), los cuales reunían los criterios de bajo riesgo. No se encontraron diferencias significativas entre uno y otro método de evaluación en relación con la ocurrencia de IBS, ITU, MB y bacteriemia.

Según los criterios de Rochester, en aquellos 153 RNs que mantuvieron la calificación de bajo riesgo de IBS después de evolucionar las primeras 48 horas, se identificaron 15 (9.8%) portadores de una infección de este tipo, de los cuales 12 tuvieron ITU y tres presentaron bacteriemia aislada (uno por *Estreptococcus* del grupo B, uno por *Pseudomonas* sp. y uno por

Staphylococcus haemolyticus), mientras que con nuestro método, para 80 casos con la misma calificación de bajo riesgo de IBS evolutivamente, solo ocurrió esta situación en 5 (6.25%), cuatro de los cuales fueron RNs con ITU y un solo paciente con bacteriemia por Staphylococcus haemolyticus (tabla 6). No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre uno y otro método de evaluación en relación con la presencia de IBS, ITU y bacteriemia cuando nos ajustamos al grupo de pacientes clasificados de bajo riesgo; pero hubo una diferencia neta de 10 RNs de más con IBS en el grupo con calificación posterior de bajo riesgo por los criterios de Rochester en comparación a los nuestros. Si se analiza por diferencia de proporciones los pacientes con IBS clasificados de bajo riesgo en base a la población total de pacientes estudiados, entonces si existen diferencias significativas (5/288 vs. 15/288; $p=0.04$).

Los datos clínicos y de laboratorio que obligaron al cambio de la calificación de bajo riesgo por nuestros criterios en los RNs que resultaron tener una IBS, aún cumpliendo con los criterios de bajo riesgo de Rochester, fueron: fiebre persistente o recurrente solamente en 5 RNs, la presencia de una VSG > 20 mm/h. por un estudio de reevaluación como único dato en dos pacientes y la combinación de fiebre $> 39^{\circ}\text{C}$, fiebre persistente o recurrente y VSG > 20 mm/h. en tres RNs. Como un primer acercamiento a las facilidades predictivas de nuestro método, evaluamos estadísticamente los resultados de los dos utilizados y resultó que, los ICs del 95% para el coeficiente kappa son: a) Entre los dos métodos de evaluación: 0.36-0.53; b) Entre la predicción mediante Rochester y la situación real de los RNs: 0.20-0.40; c) Entre la predicción a través de los criterios actuales y la situación real de los RNs: 0.10-0.22. En cada uno de estos análisis estadísticos, el coeficiente kappa es pues significativamente distinto de cero y positivo, lo cual revela en cada ocasión la existencia de una concordancia mayor que la esperada por azar; de esta

manera, las predicciones realizadas a través de los criterios propuestos en este estudio coinciden substancialmente con las efectuadas por los criterios de Rochester y, los dos modelos analizados permiten la realización de pronósticos estadísticamente fidedignos. Luego, ambos métodos son aptos para la evaluación de bajo riesgo de IBS.

En cuanto a la efectividad global de ambos métodos de evaluación de los RNs se tiene que, el área y el error estándar bajo la curva ROC valen respectivamente 0.77 ± 0.029 para los criterios de Rochester y, 0.80 ± 0.027 para los criterios nuestros ($p=0.2238$, test de una cola para la diferencia entre las áreas).

Según la tabla 7 nuestros criterios poseen una sensibilidad significativamente mayor que la del método de Rochester (92.6 vs. 77.9) y, VPN similar a este (93.7 vs. 90.2). También es notable que, al aplicar nuestros criterios la tasa de falsos negativos (FN) es significativamente menor que la obtenida con el método estándar (7.3 vs. 22.0), aunque, a expensas de una tasa de falsos positivos (FP) significativamente mayor por nuestra parte (65.9 vs. 37.3). El resto de las características operacionales de ambos procedimientos diagnósticos aparece en la tabla mencionada.

Ocurrió el fallecimiento de 5 RNs en la población bajo estudio, para una tasa de 1.7%. Las causas de muerte fueron: cuatro meningitis con bacteriemia y un caso con bacteriemia aislada. De notar es que todos los pacientes fallecidos fueron calificados de alto riesgo de IBS desde un inicio por nuestros criterios de evaluación, mientras que, en la evaluación inicial solo dos de los 5 fallecidos fueron reconocidos como RNs con alto riesgo de IBS según los criterios de Rochester. Los datos comunes a ambos criterios que permitieron clasificar a dos de los fallecidos con la categoría de alto riesgo fueron una cituria positiva y antecedentes de riesgo de infección en uno y otro caso,

mientras que, los que se pudieron clasificar desde la evaluación inicial como alto riesgo por nuestros criterios solamente fue debido a cifras de VSG aceleradas.

En el aspecto del uso de la antibióticoterapia (tabla 8) sucedió que, al realizar la evaluación inicial del RN febril se decidió comenzar de inmediato con un tratamiento antibiótico en 24.3% de los pacientes, de los cuales 59 se clasificaron de alto riesgo de IBS y 11 como de bajo riesgo en esa primera evaluación. Se dejó evolucionar, sin la utilización de antibióticos, al 75.7% de los pacientes restantes. Durante la evolución en sala se decidió indicar posteriormente tratamiento antibiótico a 69/218 (31.7%) de los pacientes y resultó finalmente que, fue necesario el uso de tratamiento antibiótico en 139 (48.3%) de ellos, de los cuales 123 pacientes se clasificaron como alto riesgo de IBS y no llevaron este tipo de tratamiento 149 (51.7%) de los RNs febriles, entre estos 64 fueron clasificados de bajo riesgo pero, también 85 recibieron la calificación de alto riesgo. Entre los 139 pacientes a quienes se les indicó tratamiento antibiótico en la evaluación inicial o posteriormente por reevaluaciones en la evolución, la duración del mismo fue breve en 34 casos ya que, se suspendió en las primeras 72 horas por reconsideraciones al tener conocimiento de resultados de cultivos y la subsiguiente evolución del paciente después de comenzada la antibióticoterapia.

DISCUSIÓN



6. DISCUSIÓN

La incidencia de IBS en lactantes febriles es - en sentido general - mayor que cuando se compara con niños mayores⁽⁴⁵⁾ pero, las cifras reportadas en la literatura son variables. Influyen en ello los distintos grupos de edad de los pacientes estudiados, los tipos de infecciones que se incluyen bajo el término de IBS, las características de la población atendiendo a su "status" socioeconómico y quizás otros factores más. En este estudio, con una muestra seleccionada rigurosamente, la incidencia encontrada fue de 23.6%, lo cual significa que, cerca aproximadamente uno de cada cuatro RNs febriles SSF evaluados fueron portadores de una IBS.

Dagan y cois.⁽¹²⁾ reportan una incidencia de 13 % en niños menores de un mes que habían sido seleccionados previamente como RNs sanos. En un primer reporte de Bonadio⁽⁶⁾, en que estudia niños previamente sanos, con historia de fiebre, de 0 a 4 semanas de edad, éste señala una incidencia de 7.3 %. En una investigación posterior⁽⁸⁾, cuya población de estudio eran RNs febriles de hasta 30 días de edad, la incidencia de IBS fue de 6.4% y en una investigación más reciente por el mismo autor⁽¹⁰⁾, éste reporta en 447 RNs febriles una cifra de 12.3%. Otros estudios como los de Jaskiewics y cols.⁽²⁷⁾ en niños febriles de 0 a 30 días, en los que se excluyeron los pacientes con apariencia tóxica, la incidencia fue de 7.3%. Por último, las cifras más elevadas las reportan Wasserman y White⁽¹⁴⁾, Ferrera y cois.⁽¹⁷⁾ y Chiu y cols.⁽¹⁸⁾, en pacientes febriles en el período neonatal, en los que la incidencia alcanzó respectivamente 17.7%, 16.4% y 16.4% (Tabla 9).

En una investigación previa con 211 RNs febriles SSF⁽²⁰⁾ realizada en nuestra institución, y en la cual no se excluyeron los pacientes a quienes no se les hicieron todos los exámenes de pesquisa de

sepsis y cultivos bacteriológicos, la incidencia que reportamos fue de 17.5%. En dicha investigación se expresaba que, en el período neonatal se produce la coincidencia de presentación de infecciones de varios orígenes (congénitas o connatales, nosocomiales y adquiridas en la comunidad) junto con la condición de insuficiencia inmunológica en este tipo de pacientes. A esto se suma el hecho de que nuestro servicio es un centro de referencia para niños RNs, hacia donde se remiten los pacientes que son considerados de mayor riesgo por el médico evaluador en los Servicios de Emergencia ³⁷ otras instituciones. De igual manera, al aplicar criterios de inclusión estrictos se reduce la población de estudio y se toman solamente los pacientes con una evaluación más exhaustiva, lo cual aumenta la probabilidad de un diagnóstico más preciso. Todo lo anterior explica la incidencia tan elevada de IBS encontrada en este estudio.

La ITU fue el tipo de IBS predominante en este estudio, con una incidencia de 16.3% para la población de RNs febres SSF. Varios autores también encuentran estos mismos resultados y señalan incidencias para ITU que oscilan entre 3.0% y 11.2%^(10,17-18,46). Esta cifra tan elevada que tenemos puede explicarse por lo comentado ya anteriormente para las IBSs en general.

La incidencia de MB es similar a otros estudios que incluyen pacientes neonatales^(6,16-17,45,47-48). De acuerdo a nuestros resultados documentamos 30 pacientes con meningitis aséptica (datos no mostrados), que representa una incidencia de 10.4%. Esto hace que la frecuencia de infección viral o bacteriana del sistema nervioso central para un RN febril SSF es de 12.8%, que equivale a que 1 de cada 8 de estos pacientes aproximadamente es portador de una meningitis aséptica o bacteriana.

La inclusión de punción lumbar (PL) entre los procedimientos de evaluación del lactante y RN febril es cuestionada por Baraff⁽⁴⁹⁾, quien expone la revisión de distintos estudios en los cuales

demuestra que, es muy baja la incidencia de IBS en RNs y lactantes febriles menores de 3 meses de edad calificados de bajo riesgo; pero por otro lado hace la observación de que en otra revisión de trabajos se diagnosticó meningitis aséptica en los pacientes a los que se les realizó PL en hasta 10% de los mismos. De esta manera, concuerda con nosotros en que, la ejecución de la PL en la evaluación del RN febril no es en principio para evaluar riesgo de IBS, sino que, se justifica la realización de la PL para poder llegar al diagnóstico de meningitis aséptica, la cual es más frecuente que la MB⁽⁵⁰⁾. De igual manera, este criterio parece ser compartido por muchos otros centros de atención de urgencia cuando se trata de la evaluación de pacientes en el período neonatal que son asistidos por presentar fiebre^(18-19,22,24,48,51-52).

Solo se presentó un paciente portador de bronconeumonía cursando con bacteriemia; precisamente este caso fue evaluado completamente por el aspecto tóxico-infeccioso que tenía al llegar a nuestro hospital. En esta casuística de pacientes febriles SSF se indicó un examen de radiografía de tórax a 66 casos (datos no mostrados), de los cuales sólo el paciente de referencia resultó positivo para una frecuencia de positividad de 1.5%; un estudio fue deficiente técnicamente y los 64 restantes se interpretaron como negativos y la evolución de los pacientes corroboró la impresión inicial. Muy a propósito de este aspecto, hay opiniones y conductas divergentes en cuanto a la necesidad de indicar estudios radiográficos de tórax a lactantes febriles SSF; por una parte, hay quienes optan por incluirla dentro de la evaluación inicial a estos pacientes de manera regular⁽⁵³⁻⁵⁷⁾, y más aún, este estudio forma parte de algunos criterios de evaluación de riesgo de IBS⁽¹¹⁻²¹⁾; por otro lado están los que apoyan la conducta de no indicar un Rx de tórax rutinariamente⁽⁵⁸⁻⁵⁹⁾, sino reservarlo para casos determinados y a juicio del médico evaluador, entre los que se encuentra el paciente con un estado tóxico-infeccioso, o que

evolutivamente aparezcan manifestaciones de infección respiratoria baja, o un síndrome febril que se mantiene sin encontrar una diente por los exámenes realizados⁽⁶⁰⁻⁶²⁾. En este último grupo de autores nos colocamos nosotros, lo cual está sustentado por la baja positividad de Rx de tórax positivos al evaluar pacientes SSF que encontramos y en otros estudios realizados^(31,60-63).

La incidencia de IBS también se determinó por la categoría de riesgo, para los grupos de RNs después de haber sido clasificados con nuestro método de evaluación. Pudimos comprobar que el procedimiento seguido en este trabajo, para conformar los grupos de alto y bajo riesgo de IBS, puede ser práctico para definir criterios para la identificación de RNs febres quienes son de bajo riesgo de IBS, como se ha hecho con niños mayores. Esto también le permite al médico poder ubicar con más exactitud y prontitud al paciente que puede presentar una infección de este tipo⁽⁵⁸⁾. Es evidente la presencia predominante de RNs con IBS en el grupo clasificado de alto riesgo; esto tiene implicaciones clínicas, pues de cierta manera puede justificar que, en el grupo de pacientes de alto riesgo, quienes son niños que con mayor frecuencia pueden ser portadores de una IBS, sea práctico indicar antibióticoterapia⁽⁵⁹⁾, lo cual puede mantenerse o retirarse de acuerdo a la evolución clínica del paciente y de los resultados de los cultivos bacteriológicos que se le practican en la evaluación inicial.

El espectro de microrganismos aislados está en correspondencia con lo señalado en la mayor parte de la literatura⁽⁶⁴⁻⁷⁰⁾. En cuanto a la ITU, existe una coincidencia casi total en que las enterobactenias, principalmente la *E. coli*, son los microrganismos que con más frecuencia crecen en muestras de orina, no solo en el RN, sino también en niños mayores⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾. Es interesante el hecho que, en los casos de bacteriemia aislada y MB, se encuentra al Streptococcus β hemolítico del grupo B como principal agente productor de estas IBSs, y hay que resaltar que este hallazgo

es similar a lo registrado por distintos autores en países desarrollados de América del Norte y Europa; así como Australia, en donde este agente se encuentra comúnmente como agente causal de sepsis y meningitis, particularmente en RNs de término con infección de inicio tardío (>7 días)⁽⁶⁷⁻⁷⁰⁾.

Después de múltiples esfuerzos por identificar cuáles signos clínicos o exámenes de laboratorio eran útiles como predictores positivos de la presencia de IBS, en 1985 Dagan y cols.⁽¹²⁾ publican sus resultados de una población de lactantes febriles menores de 3 meses de edad previamente seleccionados como RNs sanos y señalaron que hay un grupo de niños en los cuales la probabilidad de una IBS es significativamente menor que en aquellos con una serie de signos clínicos y resultados de exámenes de laboratorio anormales. A partir de este trabajo, el enfoque del lactante febril cambia y el sentido de una evaluación inicial amplia se orienta a identificar los pacientes con bajo riesgo de IBS. Más adelante, Anbar y cols.⁽¹³⁾ demuestran que había pacientes que escapaban a los criterios de predicción negativa de Dagan, pues en su casuística hubo tres lactantes con IBS, de 70 con criterio de bajo riesgo, con lo que tuvieron un VPN de 95.7%. Ellos sugirieron incorporar a los mismos el resultado del examen microscópico de heces fecales en lactantes con diarrea, con lo cual el VPN se elevó a 98.6%. Desde entonces, estos criterios han devenido como los clásicos criterios de bajo riesgo de IBS de Rochester. Varias investigaciones posteriores han demostrado su utilidad y han permitido establecer nuevas formas de manejo para el lactante febril^(2,5,22,27,51,58,71).

Otros investigadores, sin embargo, encuentran resultados menos favorables al aplicar los criterios de bajo riesgo de Rochester (tabla 10). Chiu y Lin⁽⁷²⁾, en un estudio retrospectivo de 208 episodios febriles en niños menores de 3 meses de edad, utilizan los criterios propuestos por

Dagan y encuentran que 7/76(9.2%) de los niños en el grupo calificado de bajo riesgo tuvieron alguna IBS. Ferrera y cols.⁽¹⁷⁾ reúnen un grupo de niños febres menores de 29 días de edad en un estudio retrospectivo y también utilizan los criterios de Rochester para clasificar a los RNs en grupos de riesgo; estos autores señalan que entre 48 pacientes con la calificación de bajo riesgo, en 3 (6.2%) se encontró IBS (dos pacientes con ITU y uno con ITU más meningitis).

En la misma dirección de intentar clasificar en grupos de riesgo a los niños febres, también otros autores han establecido variables o criterios de evaluación diferentes a los utilizados por Dagan (tabla 10). En una investigación realizada por Baskin y cols.⁽²¹⁾, en la cual enrolaron niños febres de 28 a 89 días de edad, se definen las características siguientes para la calificación de bajo riesgo: buena apariencia del niño, no signos de infección por examen físico de hueso, articulación, tejidos blandos u oido; ninguna fuente de infección identificada en las pruebas de laboratorio iniciales, dadas por un conteo de leucocitos de sangre periférica menor de $20 \times 10^9/L$, un conteo de leucocitos en LCR menos de $10 \times 10^6/L$, uranálisis que demostrara menos de 10 leucocitos/campo o resultado de "test dipstick" negativo para actividad de la estearasa leucocitaria y ningún infiltrado en radiografía de tórax si se obtuvo (protocolo de Boston). En este método de evaluación no se plantean los antecedentes de ser previamente sano, al igual que no se incluyó el conteo absoluto de neutrófilos inmaduros. De 503 pacientes que reunieron los criterios de bajo riesgo planteados, en 27 (5.3%) se encontró IBS (9 casos con bacteriemia, 8 con ITU y 10 con gastroenteritis sin bacteriemia).

Baker y cols.⁽¹¹⁾ utilizan otras variables para establecer sus criterios de bajo riesgo en niños febres de 29 a 56 días de edad. Estos autores coinciden con los criterios de Rochester en el conteo de leucocitos sanguíneos y el uranálisis, aunque agregan ausencia de bacteriuria. Excluyen

el antecedente de la condición de previamente sano y el estado clínico del niño se determina por el

Infant Observation Score⁽⁷³⁾. Estos autores adicionan un examen del LCR normal y radiografías de tórax sin infiltrados. Entre los pacientes calificados de “screening” negativo (bajo riesgo) aparece un solo caso (0.3%) con IBS. Posteriormente, estos autores agregan a sus criterios la presencia de una relación de células en banda/neutrófilos normal, con lo cual logró que, ninguno de los pacientes calificados como “screening” negativo tuvo IBS. Recientemente, el mismo autor aplica estos criterios a niños febriles de 3 a 28 días de edad en un estudio para determinar la aplicabilidad a esta población del método de evaluación (protocolo de Philadelphia) y juzgar su seguridad y eficacia⁽⁷⁴⁾. Cuando el protocolo de Philadelphia se aplicó a 254 RNs febriles, 109 (42.9%) se calificaron de bajo riesgo de IBS, entre los que se incluían cinco pacientes (4.6%) portadores de IBS (dos casos con ITU, dos con bacteriemia y un paciente con gastroenteritis bacteriana). El propio autor de estos criterios de evaluación comenta en una carta de respuesta a su trabajo original que, “nuestros datos indican que en lactantes febriles menores de 1 mes, nuestro “screening” no es completamente efectivo”^(58,75).

El trabajo más reciente de Kadish y cols.⁽⁴⁶⁾ analizan retrospectivamente un grupo de RNs febriles a quienes se aplicaron dos protocolos de evaluación de riesgo de IBS (criterios de Boston y de Philadelphia). Entre los RNs clasificados de bajo riesgo de IBS por el protocolo de Boston, se encontró que 8/231 (3.5%) presentaron alguna IBS, mientras que en esta misma población, pero evaluados por los criterios de Philadelphia, en el grupo que calificó de bajo riesgo hubo 6/186 (3.2%) portadores de IBS. Por lo referido anteriormente, tanto en los resultados de las investigaciones que dieron origen a estos criterios^(11,21), como en esta última publicación, en la cual se reporta su aplicación a niños en el período neonatal, siempre hubo pacientes que no fueron

identificados con certeza, después de haber sido clasificados como pacientes con bajo riesgo de IBS.

En una investigación realizada en nuestro hospital pudimos demostrar que, una serie de variables clínicas y de laboratorio se relacionaban significativamente con la presencia de IBS⁽²⁰⁾. Con ellas se hicieron modificaciones a los criterios clásicos de Rochester y se pudo conformar un método de evaluación para RNs que identificaba con buena exactitud a un grupo de niños que no eran portadores de IBS e, incluso, se obtuvo con los mismos un saldo superior con respecto a los de Rochester aplicados a la misma población en estudio⁽³²⁾. En el grupo de RNs calificados de bajo riesgo por nuestros criterios hubo un caso (1.1%) con IBS (bacteriemia) y, en los pacientes calificados también de bajo riesgo, pero por los criterios de Rochester, identificamos 5 casos (3.9%) con IBS (una bacteriemia, dos ITUs, una celulitis y una meningitis). En la muestra de pacientes de este estudio no se excluyeron aquellos que no recibieron una evaluación de pesquisa de sepsis completa, por lo que la metodología utilizada no era la ideal, según los conceptos que plantearon Klassen y Rowe⁽⁷⁶⁾ para determinar la calidad de la metodología empleada en diferentes trabajos de investigación que evalúan pacientes febriles menores de 3 meses de edad.

En nuestro método de evaluación incluimos, como plantean los criterios de Rochester, la historia de ser previamente sano, no evidencia de infección focal al examen físico, el aspecto clínico de no estado tóxico-infeccioso y urianálisis normal. Modificamos el valor del conteo global de leucocitos sanguíneos considerando el valor máximo hasta $20.0 \times 10^9/L$. Por último, excluimos el examen de conteo absoluto de neutrófilos inmaduros e incluimos como dato de laboratorio una VSG $< 20 \text{ mm/h}$ y los siguientes criterios clínicos referentes a la fiebre: altura $<39^\circ\text{C}$ y que no fuera persistente ni recurrente. El conteo de leucocitos se estableció hasta la cifra de $20.0 \times 10^9/L$.

ya que en el período neonatal es común encontrar valores de más de $15.0 \times 10^9/L$ de manera normal⁽⁷⁾. La inclusión de las variables clínicas de la altura de la fiebre y las características de su continuidad es motivada porque en los resultados del estudio nuestro ya mencionado antes, la fiebre $>39^{\circ}\text{C}$ y la persistencia o recurrencia de la misma se asociaron significativamente con la presencia de IBS⁽²⁰⁾.

En esta nueva muestra de pacientes aplicamos los criterios de bajo riesgo de IBS de nuestro hospital así como los de Rochester pero, con una selección más estricta al considerar sólo aquellos en que se realizaron todos los exámenes de laboratorio incluidos en el método de evaluación, así como los cultivos bacteriológicos necesarios para un diagnóstico más preciso de las IBSs.

El análisis estadístico se dirigió inicialmente a reconocer si la concordancia predictiva de nuestro método de evaluación era apropiada, así como a su comparación con el de Rochester. Nuestros resultados en relación con el coeficiente kappa revelaron que, concuerdan en una medida superior a la esperada por simple azar: 1ro) Las predicciones simultáneas de ausencia-presencia de IBS que se realizan por el método de Rochester y los criterios nuestros, 2do) Las predicciones que realizan uno y otro método. De esta manera, ambas formas de proceder son recíprocamente consistentes y, las predicciones o clasificaciones que hacen son razonables. De acuerdo con este primer análisis tenemos que, al comparar nuestro método de evaluación con el estándar existente en la literatura se manifiesta una adecuada concordancia predictiva.

Teniendo ya como premisa las bondades de predicción de nuestro método, se hizo necesario entonces recurrir al análisis de las áreas bajo las curvas ROC. Es conocido que, el área bajo una curva ROC constituye una medida de la efectividad global de una prueba diagnóstica; al no haber

diferencia significativa entre las áreas (0.77 vs. 0.80, $p=0.2238$) se desprende que, el método original de este trabajo es globalmente tan eficaz como el de Rochester para pacientes con las características ya explicadas.

Para seguir con las comparaciones estadísticas con el propósito de llegar a conocer la superioridad de uno u otro método de evaluación del RN febril, entramos en el terreno de las características operacionales de los procedimientos diagnósticos. El método propuesto por nosotros se revela como el más ventajoso cuando se atiende a sensibilidad y VPN. Por otra parte, tengamos en cuenta que, la aplicación de cualquier método puede ocasionar dos errores de clasificación, los cuales, en la situación de interés para nosotros son: niños enfermos diagnosticados como sanos (falsos negativos); niños sanos diagnosticados como enfermos (falsos positivos). Estos errores diagnósticos no son clínicamente equivalentes. La tasa de FN según los criterios creados por nosotros es significativamente más baja que de acuerdo con los de Rochester (7.3 vs. 22.0), aunque, también nuestros criterios tienen una tasa de FP significativamente superior (65.9 vs. 37.3). La desventaja en la cual incurrimos con nuestro método en relación con la tasa de FP se corresponde sin embargo con el error menos penalizado (-1) de la matriz “de costos” elaborada, de acuerdo con nuestra experiencia, previamente a estos análisis. Al aplicar el método de Rochester se comete más el error de clasificación menos aceptable (**-10**) para esta matriz “de costos”, o sea, una tasa de FN superior. El significado clínico de lo anterior es que, con los criterios a validar en este trabajo se incurre más en el error de clasificación menos grave, el cual, en definitiva, lo que hace es proteger, favorecer más a los niños; con el método de Rochester se comete más el error de clasificación menos aceptable, el que deja más desprotegidos a los pacientes. Nuestros criterios son así pues más conservadores y están más en concordancia

con lo expresado por el profesor Prober de la Universidad de Stanford, California, al abordar el manejo del lactante febril en que expresa: “el riesgo de perder una infección debe ser sobrepesado contra las consecuencias de realizar pruebas de laboratorio y la indicación de antibioticoterapia”⁽⁷⁷⁾.

Como habíamos apuntado antes, en casi todos los estudios que han utilizado los criterios de Rochester u otros métodos la calificación de bajo riesgo asignada ha tenido fallos, al presentarse pacientes que en realidad son portadores de alguna IBS^(12-13,17-18,21,32,72,78). Es evidente el hecho expresado por Anbar y cols.⁽¹³⁾ de que, la consideración de bajo riesgo de IBS sería idealmente aquella que no permitiera la inclusión de ningún caso que tenga una IBS, a lo que Dagan y cols.⁽¹²⁾ agregan que, esa consideración debe ser simple, objetiva y realizable en corto tiempo. Nuestro pensamiento es que, para utilizar un método de evaluación el especialista debe ajustarse a aquellos de mayor sensatez, de saldo predictivo mejor, así como de una aplicabilidad más fácil en el medio particular en el cual se ejecuta la evaluación del paciente febril.

Resultan llamativas las diferencias en el saldo de pacientes que finalmente fueron portadores de una IBS, los cuales habían sido calificados de bajo riesgo cuando se aplicaron los dos métodos explorados en este estudio. Por un lado, de acuerdo a la evaluación por los criterios de Rochester, 15 pacientes con bajo riesgo resultaron tener alguna IBS, entre los que hubo tres con bacteriemia; por otro lado, según nuestros criterios dimos la calificación de bajo riesgo a 5 casos, entre los cuales solo hubo una bacteriemia ($p=0.04$). Este resultado, conjuntamente con las deducciones estadísticas efectuadas, inclinan la balanza a optar por nuestro método de evaluación de los niños febriles de hasta 30 días de edad en los cuales no hay signos de focalización en su evaluación inicial.

Todos los pacientes que fallecieron fueron identificados como de alto riesgo desde un inicio al ser evaluados por nuestro método; solamente dos de los 5 fallecidos se calificaron con esta categoría de riesgo al utilizar los criterios de Rochester. Este hecho nos puede dar también una medida de la superioridad de nuestro enfoque de evaluación, resultante quizás de la inclusión de aspectos clínicos y de laboratorio sobresalientes que no son captados en los criterios de Rochester. De esta manera, tenemos un elemento más que avala nuestro procedimiento.

Otro aspecto notable que favorece la aplicación de nuestros criterios preferentemente a los de Rochester es que, en sí mismos, incluyen aspectos a evaluar de manera continua y sin necesidad de repetir exámenes de laboratorio en las primeras horas posteriores a la evaluación inicial del paciente, incluso antes de poder tener conocimiento de los cultivos realizados en su primera evaluación. Esto determina la posibilidad de cambios en la calificación establecida de inicio, principalmente siguiendo los criterios que nosotros planteamos y con ello mejorar la conducta a seguir con estos niños. Estos aspectos clínicos que pueden sufrir variación con la evolución del paciente en las primeras horas del curso del evento febril son: la altura de la fiebre, la persistencia o recurrencia de la misma y la apariencia clínica del paciente, los cuales son fácilmente reconocidos; los criterios de Rochester sólo incluyen la apariencia del paciente como signo para poder ser evaluado de manera continua mediante la observación clínica exclusivamente.

Las reconsideraciones a una evaluación inicial son válidas ya que, la propia naturaleza humana hace que todo sea dinámico y exista mucha diversidad en la expresión clínica a una noxa, particularmente en el RN, que en lo que a este tema se refiere es a una infección; y es necesario por tanto no atenerse estrictamente a un dictamen previo, para permitirnos reajustar el pensamiento a una condición que puede variar y predecir con más exactitud un evento (sería la

presencia de una IBS), antes de disponer de los resultados de cultivos que por lo general tardan de 24 a 48 horas en conocerse.

Existen informes de diversos autores, en los cuales se señala la necesidad de ejecutar reevaluaciones a pacientes que, en una evaluación inicial resultaron clasificados de bajo riesgo y al sufrir una evolución no favorable, se demuestra mediante los resultados de una reevaluación la presencia de una infección grave.

El Profesor Dagan, autor principal de los hoy conocidos criterios de Rochester, junto con otro grupo de investigadores⁹ reporta que en una población de 237 lactantes menores de 2 meses de edad, a 148 se les clasificó de bajo riesgo de IBS. En este grupo de pacientes los autores señalan que, en 6 casos (4%) la categoría de bajo riesgo cambió a alto riesgo debido a que estos niños presentaron fiebre persistente y al ser reevaluados se hallaron resultados anormales en el conteo de leucocitos sanguíneos. Si bien el cambio en la clasificación de riesgo estuvo determinado por los resultados del examen de biometría hemática, fue la fiebre persistente, como un signo clínico, lo que motivó la realización de la reevaluación en estos niños. El mismo Dagan⁽¹²⁾ en el trabajo original no incluyó la fiebre para establecer los criterios de riesgo, sin embargo sí tomó en cuenta la altura de la fiebre en el estudio y alertó que la fiebre $>40^{\circ}\text{C}$ es una excepción al considerar un caso que reunió sus criterios de bajo riesgo y apuntó que 4/27 (24%) de los lactantes en su estudio con fiebre elevada tuvieron IBS y el único lactante en el grupo de bajo riesgo con IBS tuvo fiebre $>40^{\circ}\text{C}$.

Otro grupo de investigadores de la Universidad de Rochester, encabezados por McCarthy⁽⁷¹⁾, señala que en niños febriles menores de 2 meses de edad ellos utilizaron los criterios de Rochester (incluida la realización de la PL) y clasificaron un grupo como bajo riesgo, algunos de los cuales

satisfacían además criterios adicionales para manejo ambulatorio y fueron enviados para su hogar con tratamiento antibiótico con Ceftriaxone, con visitas de seguimiento a las 24 horas y a los 7 días. De este grupo de 86 niños, seis requirieron hospitalización posteriormente, entre los cuales hubo uno que evolutivamente estuvo muy irritable y cambió su buena apariencia clínica al de aspecto de niño enfermo, por lo que este paciente fue reevaluado y se encontró que era portador de una meningitis aséptica.

Chiu y cols ⁽¹⁸⁾ publicaron sus trabajos acerca de RNs febriles de hasta 28 días de edad, todos previamente sanos y utilizaron para la clasificación de riesgo criterios similares a los de Rochester, con una modificación que fue agregar un resultado de proteína C reactiva < 20mg/dL. Estos autores encuentran que entre 250 RNs febriles, se clasificó a 131 como bajo riesgo de IBS. De este grupo de niños con bajo riesgo, se describe que 58 (44.3%) fueron reclasificados en el segundo o tercer día de internamiento, debido a fiebre persistente, pobre actividad general y conteo global de leucocitos sanguíneos $>15.0 \times 10^9/L$ en exámenes de sangre repetidos. Al reclasificarlos se les calificó como alto riesgo. Se demostró que hubo un paciente que era portador de una IBS y a este niño se le había iniciado tratamiento antibiótico al segundo día de estadía en el hospital por fiebre persistente. También se describe en este artículo que a 32 de los 58 pacientes reevaluados se les realizó PL antes de recibir tratamiento antibiótico y 9 de ellos tuvieron meningitis aséptica. En una comunicación reciente de Chiu con otro grupo de colaboradores, se describe que se aplicaron los criterios de Rochester en neonatos febriles⁽²⁸⁾ y se hace referencia a dos RNs que recibieron la calificación de bajo riesgo de IBS en la evaluación inicial y que posteriormente se demostró que eran portadores de meningitis. El autor señala que, en ambos casos, los pacientes requirieron reevaluación, principalmente por fiebre persistente y en

dicha reevaluación se encontró la presencia de una infección del sistema nervioso central, por medio de cultivos bacteriológicos positivos en LCR y sangre.

Los informes anteriormente descritos son ejemplos de que, por distintas circunstancias clínicas, hay necesidad de hacer una reevaluación a algunos pacientes. Esto refleja la importancia de establecer criterios de evaluación dinámicos, que permitan el cambio de la categoría de riesgo que le fuera asignada inicialmente a un paciente, de acuerdo con la evolución de este. Esto se evidencia en que 30/110 pacientes (27.3%) calificados de bajo riesgo de IBS en la evaluación inicial fueron reclasificados como alto riesgo por nuestros criterios, mientras que al clasificarse por Rochester el cambio de categoría solo ocurrió en 7/160 pacientes (4.4%).

Nosotros pensamos que la fiebre (considerando tanto la altura, como la persistencia o recurrencia de la misma) es un elemento clínico primordial para tener en cuenta en la evaluación del RN febril SSF.

Si bien en los distintos métodos, protocolos o criterios de evaluación que se han publicado hasta la fecha actual, no se incluye este aspecto para la clasificación de los pacientes en grupos de riesgo de IBS, exceptuando los criterios de Bachur⁽⁷⁸⁾, en la práctica, y tal como ya describimos antes, son la fiebre persistente y el cambio a un estado tóxico-infeccioso lo que motiva a realizar reevaluaciones.

De hecho, estas variables clínicas forman parte de nuestros criterios y creemos que son consistentes con lo que señalamos anteriormente, acerca de las características que deben tener los criterios de evaluación. Precisamente, lo que da ventajas a nuestro método de evaluación sobre el de Rochester es la valoración de la fiebre, reflejado en que 10 de los 15 casos con IBS, que fueron calificados como bajo riesgo por los criterios de Rochester, presentaron fiebre $>39^{\circ}\text{C}$ y/o fiebre persistente o recurrente en algún momento de la evolución, y que fueron variables clínicas que permitieron calificar a estos mismos pacientes como de alto riesgo de IBS por

nuestros criterios. Podemos decir por lo tanto, que el éxito de nuestro método de evaluación yace en que se consideran algunas características de la fiebre como criterios clínicos.

El riesgo residual de IBS entre los RNs clasificados finalmente de bajo riesgo por nuestros criterios pudiera ser considerado alto pero, es revelador que no ocurrió ningún daño, ni por la identificación tardía, ni por el retardo del tratamiento de estos pacientes, por conocerse los resultados de los cultivos después de su obtención en la evaluación inicial. Cuatro de estos pacientes tuvieron ITU no complicada y uno tuvo bacteriemia; este último con un microrganismo relativamente no patogénico (*Staphylococcus haemolyticus*), aunque se reporta como agente causal de sepsis neonatal⁽⁷⁹⁾. Quiere esto decir que, algunas de las mencionadas IBSs pueden ser menos agresivas en distintos pacientes y, de esta manera, contribuir a que estos sean mal clasificados en la evaluación de riesgo.

De esta manera, a partir de la evaluación inicial al llegar el paciente al Servicio de Emergencia y según su evolución durante las primeras horas de ingresado el RN febril, la calificación de bajo riesgo de IBS puede estar sujeta a cambios con anterioridad al conocimiento de los resultados de los cultivos bacteriológicos realizados, lo cual permite mantener o modificar determinada conducta seguida con el paciente, fundamentalmente en el uso de antibióticos.

De acuerdo con nuestros resultados, después de una evaluación inicial sólo se prescribió tratamiento antibiótico a una cuarta parte (24.3%) de los pacientes. Evolutivamente se decidió indicar esta terapéutica en casi la tercera parte (31.7%) de aquellos que se mantenían sin antibióticoterapia, de lo cual resultó definitivamente que, al egreso se logró limitar el uso del tratamiento antibiótico a poco menos de la mitad de los pacientes (48.3%). El hecho de que algunos de los RNs que llevaron tratamiento antibiótico habían sido clasificados de bajo riesgo de

IBS y también que otros que no llevaron este tratamiento estaban en el grupo de RNs de alto riesgo obedece a que en esta investigación se recogió la indicación de tratamiento antibiótico que estuvo sujeta a la valoración del especialista médico encargado de la evaluación del RN febril y además, en dependencia de la evolución del paciente, los resultados de los cultivos bacteriológicos realizados y en algún caso, por las reevaluaciones que fue necesario llevar a cabo; esto quiere decir que, anteriormente a las publicaciones que realizamos sobre este tema, no hubo en el principio un lincamiento en la política de tratamiento antibiótico para este tipo de pacientes; aunque con el transcurso del tiempo y el conocimiento de determinadas líneas de conducta, en trabajos publicados para esa fecha, se fue perfilando una estrategia para la indicación de esta terapéutica en el colectivo médico. En la actualidad existe mayor adherencia a los propios lincamientos que establecimos, aunque el juicio médico y análisis individual de cada paciente siguen siendo fundamentales.

No existe consenso en el uso de la antibióticoterapia en el RN febril según lo que reporta la literatura internacional; por una parte, hay quienes son partidarios de ingresar e indicar tratamiento antibiótico a todos los RNs febriles^(22,25-26,59,80-83), o aquellos que son menores de 8 días de edad⁽⁸⁴⁾. McCarthy opina que es partidario de esta conducta y justifica esta estrategia de manejo alegando que, es elevada la incidencia de IBS en los RNs y que la presencia de estas infecciones es difícil de predecir⁽⁸⁵⁾. Otros proclaman que, todos los neonatos febriles deben ingresarse y, después de realizada una evaluación de riesgo de IBS, los que califiquen como de bajo riesgo, pueden ser atendidos de manera conservadora sin tratamiento antibiótico, en espera de la evolución clínica y de los resultados de los cultivos bacteriológicos realizados^(12,14,18,22,28,46,86-87). También hay quienes han planteado la posibilidad de seguimiento

ambulatorio de un grupo seleccionado de RNs febriles, con o sin tratamiento antibiótico, si cumplen con un conjunto de requisitos para ser calificados de bajo riesgo de IBS, así como con condiciones que permitan una atención inmediata si lo requiere el paciente en su evolución clínica^(2,5,17,27,53,88-89). Cuando se visitan distintos sitios web en Internet nos encontramos también con opciones diversas en el uso de la antibióticoterapia para el lactante menor de 1 mes de edad, unos apoyan el uso rutinario de antibióticos⁽⁹⁰⁻⁹²⁾, mientras en otros sitios se fundamenta la posibilidad de ingreso y utilización puntual de este tratamiento, particularmente, al calificarse el paciente de alto riesgo de IBS^(62,93-95). Hay que agregar que además de la falta de consenso en una estrategia de manejo del RN y lactante febril, se ha encontrado que, aún existiendo una política de evaluación y tratamiento para estos pacientes, con mucha frecuencia no se cumple con lo estatuido en determinada institución^(24,96- 100). Por otra parte, como señalamos ya antes, no necesariamente se debe completar un ciclo de antibióticoterapia por un tiempo largo (entiéndase por más de tres días), si se indicó inicialmente o en una reevaluación; sino que se debe decidir su suspensión en un plazo de menos de 72 horas si la evolución clínica del paciente ha sido favorable y, los resultados de los cultivos son negativos para microrganismos bacterianos. Esto sucedió en 34 de los 139 pacientes que recibieron este tratamiento, para un 24.5% de estos. La literatura internacional ha señalado que, habitualmente el crecimiento de bacterias patógenas en sangre ocurre rápidamente, entre las primeras 24 a 48 horas, a diferencia del crecimiento de bacterias contaminantes, en que por lo general se hacen positivos los hemocultivos después de 48 horas de incubación^(101- 104).

Habitualmente la indicación de antibióticoterapia se hace por la valoración de que un RN obtiene la calificación de alto riesgo de IBS inicialmente, o en una reevaluación después de que tuviera

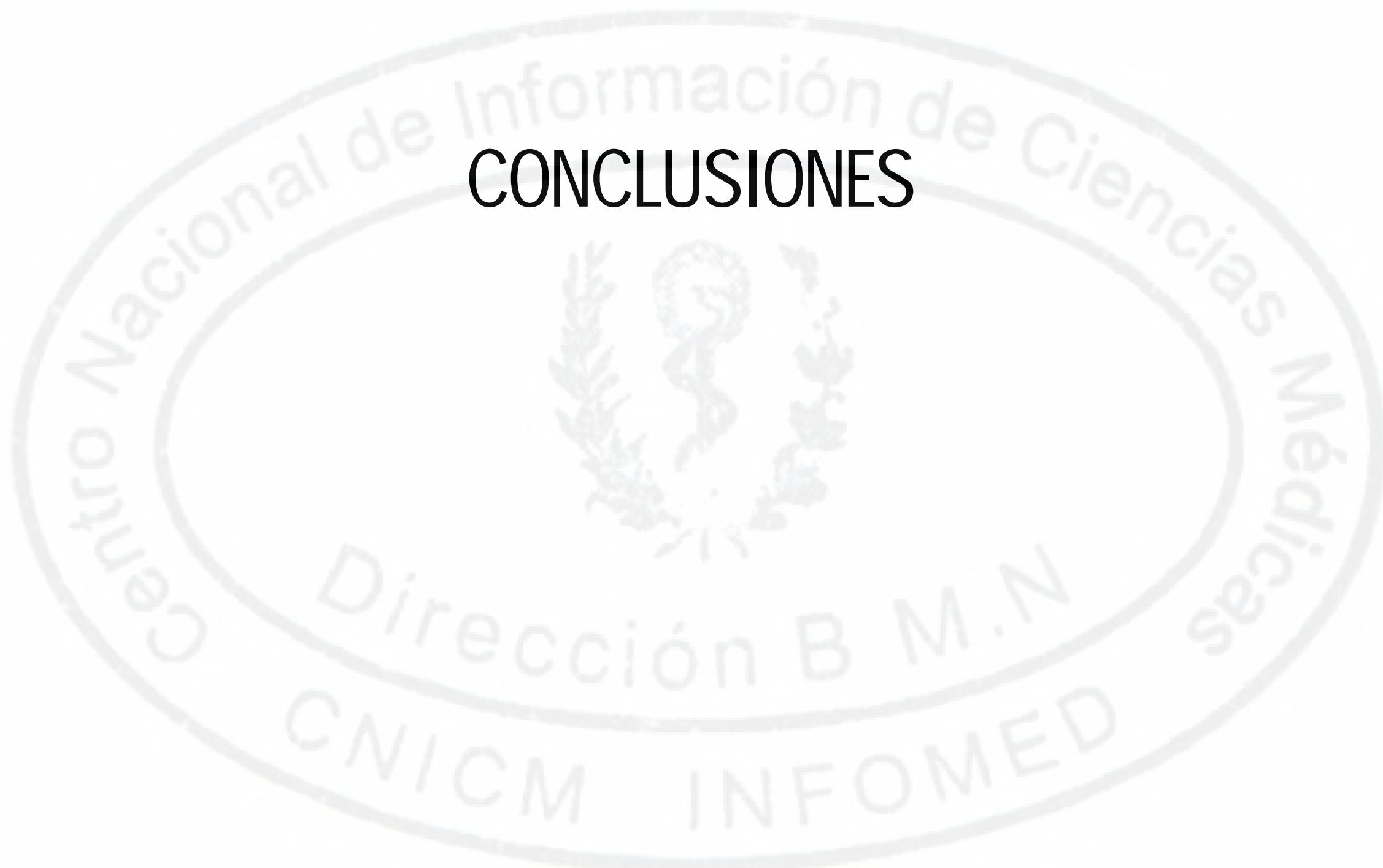
una calificación de bajo riesgo. Como no hay una identificación en un principio de cual sería el germen causal de una probable IBS y como además, en los estudios precedentes se ha demostrado que los microrganismos más frecuentemente aislados en RNs con IBS son el *Streptococcus* del grupo B y la *E. Coli*, u otras enterobacterias, el esquema de antibióticos que se sugiere es una combinación de penicilinas o cefalosporinas de 3^{ra} generación con un armnoglucósido. Otros autores también son partidarios de estos esquemas de antibióticoterapia⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁶⁾. Sin embargo, Byington y cols.⁽¹⁰⁷⁾ estudiaron 1298 lactantes febriles de 1 a 90 días de edad y demuestran que de los patógenos causantes de MB, ITU y bacteriemia, 78%, 53% y 50% respectivamente fueron resistentes a ampicillina, una de las penicilinas más comúnmente utilizadas en los esquemas terapéuticos del período neonatal, por lo que concluye que esos hallazgos impactan en la selección de los antibióticos, especialmente en pacientes con MB

Hasta el momento, opinamos que, el manejo ambulatorio del RN febril no es una opción recomendable de inmediato, razón por la cual preconizamos el ingreso hospitalario para poder realizar una mejor observación del paciente. No obstante, dejamos una ventana abierta a la investigación de la factibilidad del manejo ambulatorio de RNs febriles que hayan sido calificados de bajo riesgo, y que además reúnan un conjunto de facilidades que permitan su seguimiento y reevaluación inmediata⁽¹⁰⁸⁾. En cuanto a la política de antibióticos pensamos que es factible no indicar esta terapéutica en aquellos pacientes que, después de evaluados, son calificados con la categoría de bajo riesgo de IBS, pudiendo mantenerse en observación y pendientes de la evolución clínica y de los resultados de los cultivos bacteriológicos que se realizan en la misma evaluación inicial. Si hay cambios en la evolución clínica - lo cual conlleva muchas veces a

reconsiderar la categoría de riesgo de IBS del paciente - se debe plantear la necesidad de indicar tratamiento antibiótico, o también, si se reciben resultados de cultivos que identifican a un paciente con una IBS (ITU, bacteriemia, etc.) se indicaría esta terapéutica. Esta práctica está avalada por las guías de manejo publicado por un panel de expertos en enfermedades pediátricas e infecciones y medicina de urgencia, después de realizar un estudio de metanálisis que incluyó RNs febres^(22,59). Hay un aspecto en este estudio que queremos discutir. Se trata de la utilización del examen de la VSG y que es un elemento de nuestros criterios de evaluación de riesgo. La VSG ha demostrado ser útil como indicador de reactante de fase aguda de una posible infección en varios estudios en niños^(26,109-110) y también en neonatos⁽¹¹¹⁾; no obstante, cuando se utiliza en el RN debemos hacer la observación de que, la pléthora sanguínea fisiológica en los primeros 7 días puede dificultar el mecanismo de sedimentación globular que mide este examen. Tal vez pudieran utilizarse otros exámenes para la determinación de indicadores de respuesta inflamatoria y posibles marcadores de infección; algunos exámenes se modifican más rápidamente ante una infección, o son más sensibles y específicos que la VSG para discriminar la causa bacteriana del proceso infeccioso, como son la proteína C reactiva y la procalcitonina, entre otros⁽¹¹²⁻¹²⁰⁾. La VSG es uno de los pocos con que contamos en nuestro hospital como análisis de laboratorio para determinar reactantes de fase aguda, pero de todas maneras es útil y otros autores lo han incluido en sus criterios de evaluación de riesgo de infección en lactantes menores de 3 meses, incluyendo al RN⁽⁴⁷⁻¹²¹⁾. Finalmente queremos decir que el método de evaluación que desarrollamos demuestra tener mejor efectividad que el clásico de Rochester, con la proyección fundamentalmente de su

ejecución en nuestro medio y en el marco de los Servicios de Neonatología Abiertos, lo cual debe repercutir en la mejor atención del RN febril SSF. Apoyamos la opinión de Glauber y cols.⁽¹²²⁾ cuando se refieren a que, el potencial de cualquier protocolo de evaluación o cualquier guía basada en evidencia para mejorar la atención de pacientes yace en la capacidad del sistema de cuidados de salud para ofrecer esta atención de salud como intento. Continúa diciendo que, la brecha entre intento de atención y atención realmente recibida no desaparecerá solamente a través del enfoque dedicado al esfuerzo individual sino que, requiere también diferentes métodos enfocados hacia sistemas de atención de salud. En la situación presente, la acción individual está cumplida gracias al desarrollo y publicación de un conjunto de investigaciones acerca de la temática del RN febril SSF; esas publicaciones han sido la médula espinal de este trabajo; también, el Sistema de Salud - a través del Grupo Nacional de Pediatría y la Dirección Nacional de Salud Materno-Infantil del Ministerio de Salud Pública - ha tenido participación al facilitar la edición de las Guías de Prácticas Clínicas en Neonatología, emergidas del debate entre expertos y de la revisión de literatura basada en evidencia, incluyendo como tema específico entre sus capítulos la Atención del Recién Nacido Febril. De esta manera, se cumplen los postulados planteados por este autor, si bien queda mucho por hacer, sobre todo en futuros proyectos de investigaciones.

CONCLUSIONES



7. CONCLUSIONES

Los criterios de bajo riesgo de IBS planteados por nosotros son efectivos, más aun que los clásicos criterios de Rochester, tanto en los aspectos estadísticos como clínicos, cuando se aplican a una población de neonatos febriles sin un foco aparente de infección; no obstante, debe tenerse en cuenta la ocurrencia de fallos en la clasificación de riesgo por ambos métodos. Las características de la fiebre y el estado tóxico-infeccioso son variables clínicas incluidas en los nuevos criterios que ofrecen dinamismo a la evaluación de riesgo de IBS; estas variables contribuyen a que nuestro método se ajuste apropiadamente a los posibles cambios en la condición del paciente en el período evolutivo previo al conocimiento de los resultados de los cultivos bacteriológicos.

La incidencia de IBS es elevada en la muestra estudiada de RNs febriles SSF con una evaluación amplia, predominando la ITU. El espectro de microorganismos causales de estas infecciones coincide con los informes de estudios epidemiológicos de varios países desarrollados. La incidencia es marcadamente elevada en el grupo de RNs febriles clasificados de alto riesgo, y significativamente mayor que la registrada en el grupo de bajo riesgo. Aproximadamente la mitad de los RNs egresaron satisfactoriamente sin haber recibido tratamiento antibiótico.

RECOMENDACIONES



8. RECOMENDACIONES

Continuar la utilización de nuestros criterios de bajo riesgo de IBS en la evaluación de RNs febriles SSF, y promover el fluograma de atención a estos pacientes para la orientación práctica de los médicos en los servicios de atención pediátrica hospitalaria, así como difundir en el nivel comunitario el conocimiento de la problemática particular del RN febril SSF.

Realizar otros estudios con diseño similar en niños menores de tres meses de edad, con el propósito de constatar la efectividad de nuestros criterios de evaluación en este grupo poblacional.

9. TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1
Incidencia de infección bacteriana severa (IBS)

Hosp. Pediatr Univ. Juan M. Márquez". Febrero 1992 - Mayo 1995

Diagnóstico final	No.	%
Infección del tracto urinario	47	16.3
Bacteriemia	22	7.6
• Bacteriemia aislada	11	3.8
• Bacteriemia asociada a otra IBS	11	3.8
Meningitis bacteriana	7	2.4
Artritis-osteomielitis	2	0.7
Bronconeumonía	1	0.3
Total de casos con IBS	68	23.6
Total de casos sin IBS	220	76.4
Total de pacientes	288	100.0

Gráfico 1
INCIDENCIA DE INFECCION BACTERIANA SEVERA
(IBS)
Hosp. Pediatr. Univ. “Juan M. Márquez”. Febrero 1992 - Mayo 1995

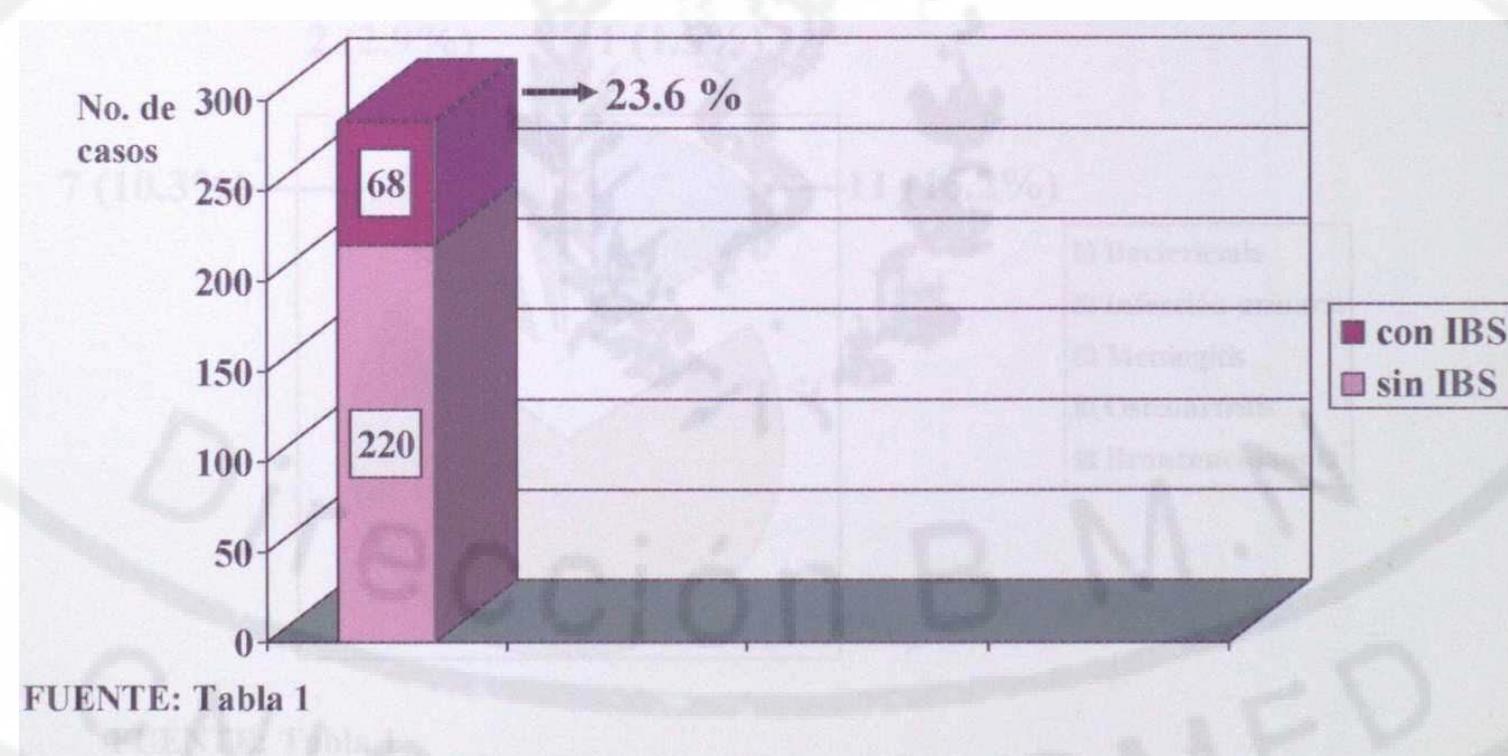
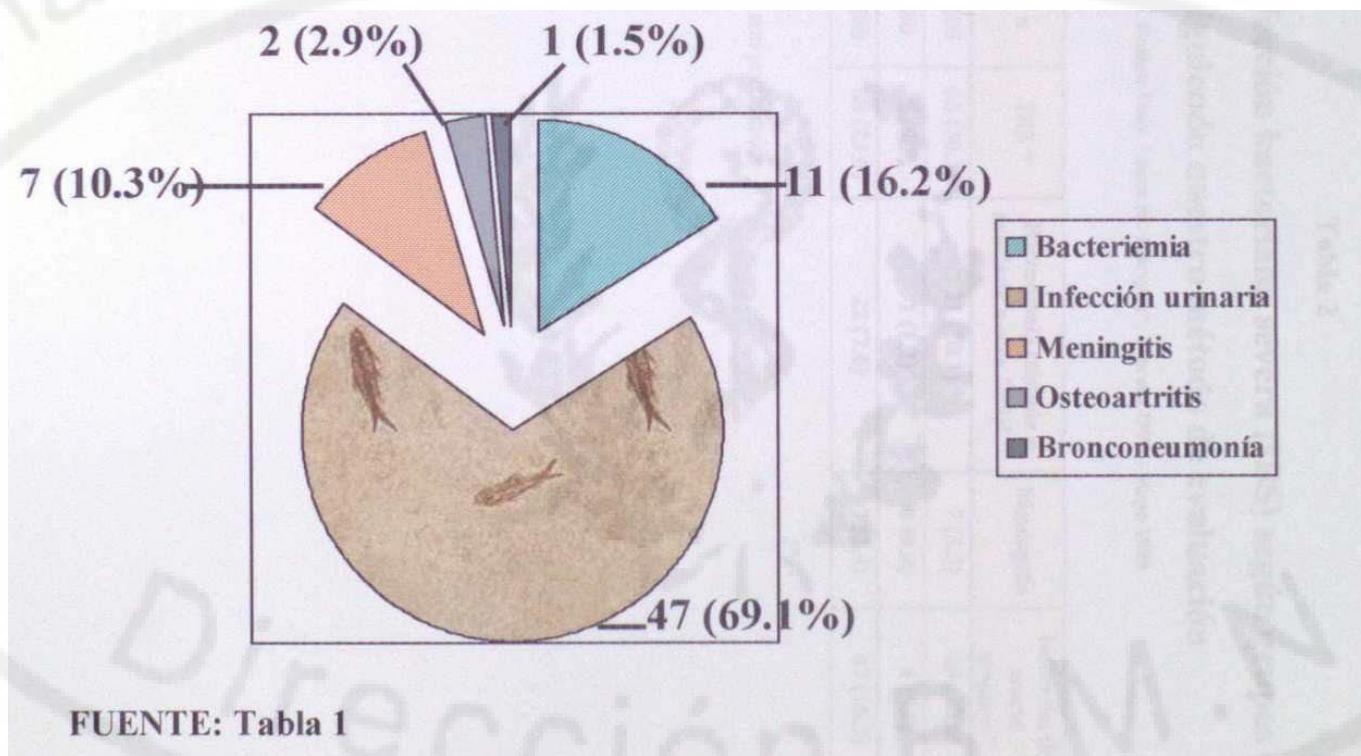


Gráfico 2
INCIDENCIA DE TIPOS DE INFECCION BACTERIANA SEVERA

Hosp. Pediatr. Univ. "Juan M. Márquez". Febrero 1992 - Mayo 1995



FUENTE: Tabla 1

Tabla 2
Incidencia de infección bacteriana severa (IBS) según grupos de riesgo siguiendo nuestro método de evaluación

Hosp. Pediatr Univ. "Juan M. Márquez". Febrero 1992 - Mayo 1995

Categoría de riesgo	n	IBS*	Bacteriemia (aislada o asociada a otra IBS)**	Meningitis	Infección del tracto urinario*
Alto	208	63(303)	21 (10.1)	7 (3.3)	43 (20.6)
Bajo	80	5 (6.2)	1 (12)	0 (0.0)	4(5.0)
Total	288	68 (23.6)	22 (7.6)	7(2.4)	47 (163)

Las cifras entre paréntesis son porcentajes

* p<0.01

** p<0.02

Tabla 3
Microrganismos aislados según tipo de infección bacteriana

severa

Hosp. Pediatr Univ. "Juan M. Márquez". Febrero 1992 - Mayo 1995

Microrganismo	Infección del tracto urinario		Meningitis bacteriana		Bacteriemia aislada	
	No.	%	No.	%	No.	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2.1	1	14.3	1	9.0
<i>Staphylococcus</i> coagulasa negativo	1	2.1	-	-	2	18.1
<i>Streptococcus grupo B</i>	1	2.1	4	57.1	4	36.4
Otros <i>Streptococcus</i>	2	4.2	1	14.3	-	-
<i>Escherichia coli</i>	22	46.8	1	14.3	1	9.0
<i>Klebsiella</i> spp.	6	12.7	-	-	-	-
<i>Enterobacter</i> spp.	4	8.5	-	-	1	9.0
<i>Serratia</i> spp.	4	8.5	-	-	-	-
<i>Citrobacter</i> spp.	2	4.2	-	-	-	-
<i>Hafnia</i> spp.	2	4.2	-	-	-	-
<i>Salmonella</i> spp.	-	-	-	-	1	9.0
Bacilos Gram negativos no fermentadores	2	4.2	-	-	1	9.0
Total	47	100.0	7	100.0	11	100.0

Gráfico 3
Flujograma de la evaluación y clasificación de riesgo de IBS
para cada método de evaluación

Hosp. Pediatr Univ. "Juan M. Márquez". Febrero 1992 - Mayo 1995

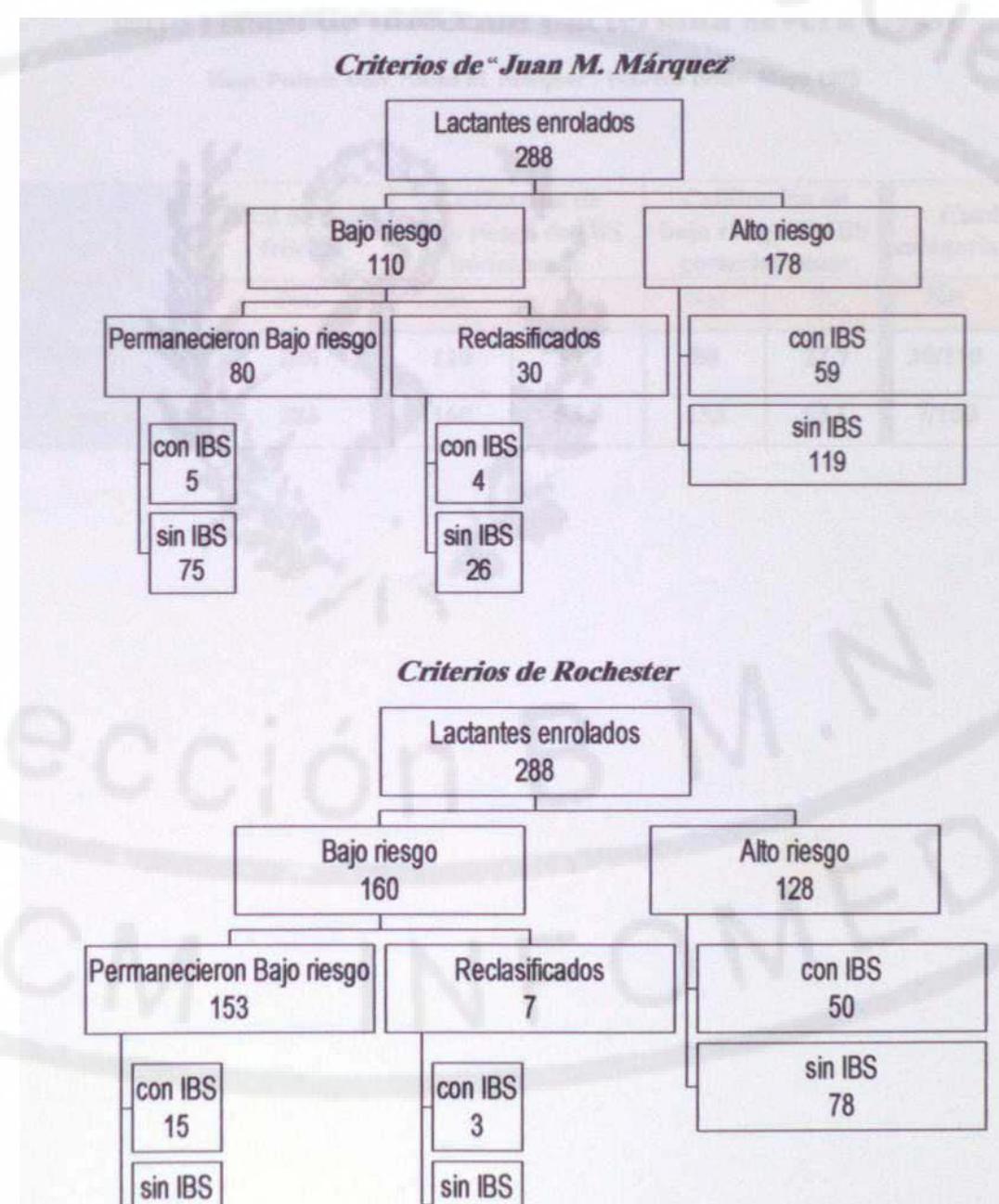


Tabla 4
Resultados comparativos de los cambios en la evaluación de bajo riesgo de infección bacteriana severa (IBS)

Hosp. Pediatr Univ. "Juan M. Márquez". Febrero 1992 - Mayo 1995

Criterio de Evaluación	Total de casos febres	Calificación de bajo riesgo de IBS inicialmente			Calificación de bajo riesgo de IBS posteriormente			Cambio de categoría de riesgo
		No.	No.	%	No.	%	No.	
"Juan M. Márquez"	288	110	38.2		80	27.7	30/110	273%
Rochester	288	160	55.5		153	53.1	7/160	4.4%

Tabla 5
Resultados comparativos en la efectividad de la evaluación inicial de
bajo riesgo de infección bacteriana severa (IBS)

Hosp. Pediatr Univ. "Juan M Márquez". Febrero 1992 - Mayo 1995

Casos calificados Bajo riesgo de IBS inicialmente	Criterios de "Juan M. Márquez"	Criterios de Rochester
	N=110	N=160
Con IBS	9 (8.2)	18(11.2)
Con bacteriemia	2(1.8)	6 (3.75)
• Bacteriemia aislada	1 (0.8)	3(1.9)
• Bacteriemia asociada a otra IBS	1 (0.8)	3(1.9)
Con infección dd tracto urinario	7(6.4)	12(7.5)
Con meningitis bacteriana	1 (0.9)	3(1.9)

Las cifras entre paréntesis son porcentajes

Tabla 6
Resultados comparativos en la efectividad de la evaluación
posterior de bajo riesgo de infección bacteriana severa (IBS)

Hosp. Pediatr Univ. "Juan M Márquez". Febrero 1992 - Mayo 1995

Casos calificados	Criterios de "Juan M. Márquez"	Criterios de Rochester
Bajo riesgo de IBS posteriormente	N=80	N=153
Con IBS	5 (6.25)	15 (9.8)
Con bacteriemia	1 (12.5)	3 (2.0)
Con infección del tracto urinario	4(5.0)	12(7.8)

Las cifras entre paréntesis son porcentajes

Tabla 7
Características operacionales de los procedimientos
diagnósticos de bajo riesgo de IBS

Hosp. Pediatr Univ. "Juan ML Márquez". Febrero 1992 - Mayo 1995

Indicadores	Criterios de "Juan M. Márquez"		Criterios de Rochester		P
	Valor	IC 95%	Valor	IC 95%	
Sensibilidad	92.6	89.5-95.8	77.9	73.0-82.9	0.004
Especificidad	34.1	28.4-39.7	62.7	57.0-68.5	<0.001
Falsos positivos	65.9	60.1-71.3	373	31.7-43.2	<0.001
Falsos negativos	73	4.7-11.7	22.0	17.5-27.4	0.004
Valor predictivo positivo	303	24.8-35.8	39.3	33.5-45.0	0.10
Valor predictivo negativo	93.7	90.8-96.7	90.2	86.6-93.8	0.46

Tabla 8
**Uso de antibióticoterapia en recién nacidos febriles sin
 signos de focalización**

Hosp. Pediatr Univ. "Juan M Márquez". Febrero 1992 - Mayo 1995

Uso de antibióticos	Pacientes	
	No.	%
Total de pacientes febriles	288	100.0
Indicado inicialmente	70	24.3
No indicado inicialmente	218	75.7
Total de pacientes sin tratamiento	218	100.0
<small>antidiártico IMMCMSIIOCOTIP</small>		
Indicado posteriormente	69	31.7
No indicado posteriormente	149	68.3
Total de pacientes egresados	288	100.0
Uso de antibióticoterapia	139	48.3
No uso de antibióticoterapia finalmente	149	51.7

Tabla 9
**Informes de incidencia de infección bacteriana
 severa en recién nacidos febriles**

Hosp. Pediatr Univ. "Juan M. Márquez". Febrero 1992 - Mayo 1995

Estudio	Tipo de población	Edad	n	Incidencia (%)
Dagan y cols. 1985 ⁽¹²⁾	Lactantes febriles previamente sanos	< 30 días	92	13.0
Bonadio 1987 ⁽⁶⁾	Lactantes febriles previamente sanos	0-4 semanas	109	73
Bonadio 1990 ^	Recién nacidos febriles	< 30 días	177	6.4
Bonadio y cols. 1993 ⁽¹⁸⁾	Lactantes febriles	< 30 días	447	123
Jaskiewics y cols. 1994 ⁽²⁷⁾	Lactantes febriles no tóxicos	0-30 días	436	73
Wasserman y White 1990 ⁽⁴⁾	Lactantes febriles	0-4 semanas	158	17.7
Ferrera y cols. 1997 ⁽⁷⁾	Lactantes febriles	< 29 días	134	16.4
Chiu y cols. 1997 ⁽⁸⁾	Lactantes febriles previamente sanos	< 28 días	250	16.4
Díaz-Alvarez y cols. 1995 ⁽²⁰⁾	Recién nacidos febriles	<30 días	211	17.5
Este estudio	Recién nacidos febriles con selección más estricta	<30 días	288	23.6

Tabla 10
Informes de incidencia de infección bacteriana severa en
lactantes febriles con bajo riesgo

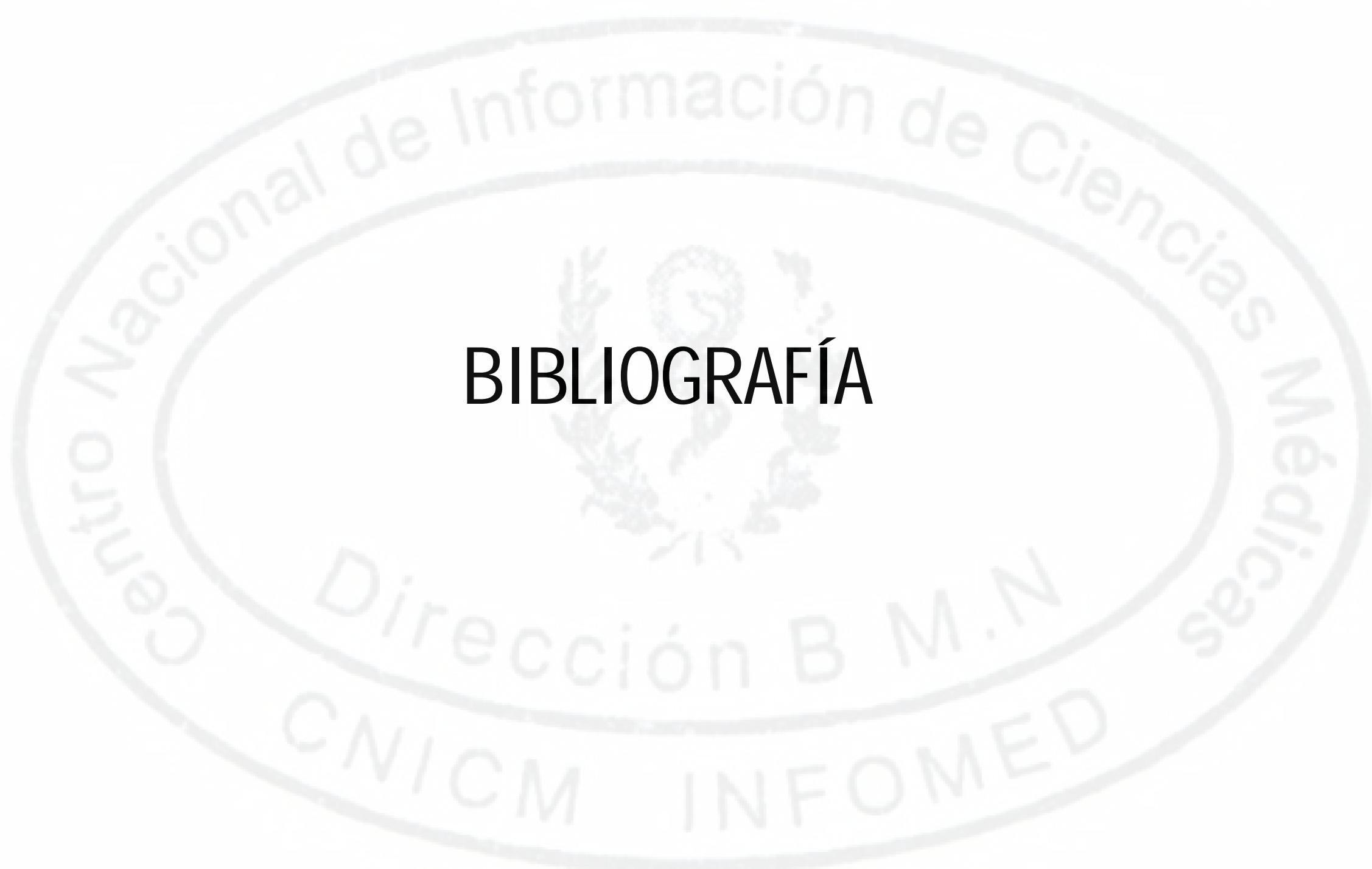
Hosp. Pediatr Univ. "Juan M. Márquez". Febrero 1992 - Mayo 1995

Estudio	Criterio de evaluación	Edad	n	Incidencia (%)
Dagan y cols. 1985 ⁽¹²⁾	Rochester	<3 meses	144	0.7
Anbar y cols. 1986 ⁽¹³⁾	Rochester	<3 meses	70	43 (1.4) *
Chiu y Lin 1994 ⁽⁷²⁾	Rochester	< 3 meses	76	92
Chiu y Lin 1997 ⁽⁸⁾	Rochester (más PCR)	< 28 días	131	0.8
Perrera y cols. 1997 ⁽⁷⁾	Rochester	< 29 días	48	62
Baskin y cols. 1992 ⁽²¹⁾	Boston	28-89 días	503	53
Baker y cols. 1993 ⁽¹⁰⁾	Philadelphia	29-56 días	279	03 (0.0) *
Baker y BeU 1999 ⁽²⁰⁾	Philadelphia	3-28 días	109	4.6
Kadish y cols. 2000 ⁽⁴⁶⁾	Boston	< 28 días	372	3.5
Kadish y cols. 2000 ⁽⁴⁶⁾	Philadelphia	< 28 días	372	3.2
Díaz-Alvarez y cols. 19% ⁽³²⁾	Rochester	< 30 días	127	3.9
Díaz-Alvarez y cols. 1996 ⁽³²⁾	"Juan M. Márquez"	< 30 días	92	1.1
Este estudio	Rochester	< 30 días	152	9.8
Este estudio	"Juan M. Márquez"	< 30 días	80	6.25

1 Las cifras entre paréntesis expresan la incidencia después de la modificación de criterios

PCR: proteína C reactiva

BIBLIOGRAFÍA



10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Straface RT. El niño febril de 1 a 24 meses de edad. *Arch Argent Pediatr* 2001; 99(6): 1 - 18.
2. Baraff LJ, Oslund SA, Schriger DL, Stephen ML. Probability of bacterial infections in febrile infants less than three months of age: a metaanalysis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11 (4):257-65.
3. Ruiz Jiménez M, García-Zarza Martínez E, Garzón Gómez M, Olabarrieta A mal I, Fernández Ibieta M, Galera Peinado AP, y cois. Estudio epidemiológico de la demanda asistencial en un servicio de urgencias pediátricas durante el período neonatal (resumen de poster). *An Esp Pediatr* 2002; 56:164-69.
4. Reyes Domínguez SB, Espinazo O, Aparicio J, Santos García S. Epidemiología de la utilización por el recién nacido de la urgencia pediátrica. Diagnósticos más frecuentes al alta. Síntomas de infección como motivo de ingreso. Estudio preliminar (resumen de poster). *An Esp Pediatr* 2001; 54:195-254.
5. Dagan R, Sofer S, Phillip M, Shachak E. Ambulatory care of febrile infants younger than 2 months of age classified as being at low risk for having serious bacterial infections. *J Pediatr* 1988; 112 (3): 355-60.
6. Bonadio WA. Incidence of serious infection in afebrile neonates with a history of fever. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6 (10):911-14.
7. Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AN. en Nelson. *Tratado de Pediatría*. 15* edición en español. España: McGraw Hill - Interamenciana 1997: 1725.

8. Bonadio WA, Romine K, Gyuro J. Relationship of fever magnitude to rate of serious bacterial infections in neonates. *J Pediatr* 1990; 116 (5): 733-35.
9. Bonadio WA, Hennes H, Smith D, Ruffing R, Melzer-Lange M, Lye P. et al. Reliability of observation variables in distinguishing infections outcome of febrile young infants. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12(2): 111-14.
10. Bonadio WA, Webster H, Wolfe A, Górecki D. Correlating infectious outcome with clinical parameters of 1130 consecutive febrile infants age zero to eight weeks. *Pediatr Emerg Care* 1993; 9 (2): 84-86.
11. Baker MD, Bell LM, Avner JR. Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *N Engl J Med* 1993; 329 (20): 1437-41.
12. Dagan R, Powell KR, Hall CB, Menegus MA. Identification of infants unlikely to have serious bacterial infection although hospitalized for suspected sepsis. *J Pediatr* 1985; 107 (6):855-60.
13. Anbar RD, Richardson de Corral V, O'Malley PJ. Difficulties in universal application of criteria identifying infants at low risk for serious bacterial infection. *J Pediatr* 1986;109 (3):483-85.
14. Wasserman GM, White CB. Evaluation of the necessity for hospitalization of febrile infants less than three months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9 (3): 163-69.
15. Baker MD, Avner JR, Bell LM. Failure of infant observation scales in detecting serious illness in febrile 4 to 8 weeks old infants. *Pediatrics* 1990; 85 (6): 1040-43.
16. Crain EF, Gershon JC. Which febrile infants younger than two weeks of age are likely to have sepsis? A pilot study. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 561-64.

17. Ferrera PC, Bartfield JM, Snyder HS. Neonatal fever: Utility of Rochester criteria in determining low risk for serious bacterial infections. *Am J Emerg Med* 1997; 15 (3): 299- **02**.
18. Chiu CH, Lin TY, Bullard MJ. Identification of febrile neonates unlikely to have bacterial infections. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16(1): 59-63.
19. Bonadio WA, Hegenbarth M, Zachariason M. Correlating reported fever in young infants with subsequent temperature patterns and rate of serious bacterial infections. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9(3): 158-60.
20. Diaz Alvarez M, Fernández de la Paz MT, Moreno Vázquez O, Piloto Sendín R, Arango Arias MI, Díaz Alvarez J. Infección bacteriana severa en recién nacidos febriles sin signos de focalización. *Rev Cubana Pediatr* 1995; 67(2): 79-87.
21. Baskin MN, O'Rourke EJ, Fleisher GR. Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of Ceftriaxone. *J Pediatr* 1992; 120 (1): 22-27.
22. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken GH, Powell KK, et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Pediatrics* 1993;92 (1): 1 -12.
23. Baraff LJ. Management of the febrile child: a survey of pediatric and emergency medicine residency directors. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10(11): 795-800.
24. Young PC. The management of febrile infants by primary-care pediatricians in Utah: Comparison with published practice guidelines. *Pediatrics* 1995; 95 (5): 623-27.
25. McCarthy PL. Infants with fever (editorial). *N Engl J Med* 1993; 89: 1251-52.
- 26 Singer VI, Vest J, Prints A. Occult bacteremia and septicemia in the febrile child younger than two years. *Emerg Med Clin North Am* 1995; 13 (2): 381-416.

27. Jaskiewicz JA, Me Carthy CA, Richardson AC, White KC, Fisher DJ, Dagan R, et al. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection- An appraisal of the Rochester criteria and implications for management. *Pediatrics* 1994; 94 (3): 390-96.
28. Chiu CH, Lin TY. Application of the Rochester criteria in febrile neonates (letter). *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17 (3): 267-69.
29. Baker MD, Bell LM, Avner JR. The efficacy of routine outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *Pediatrics* 1999; 103 (3): 627-31.
30. Alvarez Rodriguez A, Ortiz Silva O, Hernández Martínez N. Validación de nuevos parámetros predictivos de infecciones bacterianas severas en niños febriles menores de 36 meses de edad. *Rev Cubana Pediatr* 1999; 71(4): 197-204.
31. Díaz Alvarez M, Fernández de la Paz MT, Moreno Vázquez O, Pino A, Rivera L, Pérez R. Resultados en la evaluación inicial y antibióticoterapia en el recién nacido febril. *Rev Cubana Pediatr* 1995; 67 (2): 88-96.
32. Díaz Alvarez M, Moreno Vázquez O, Fenández de la Paz MT, Martínez Canalejo H. Nuevos criterios de bajo riesgo de infección bacteriana severa en recién nacidos febriles. *Rev Cubana Pediatr* 1996; 68 (2): 77-84.
33. González Carrasco MC, Díaz Alvarez M. Validación de criterios de bajo riesgo de infección bacteriana severa en recién nacidos febriles sin signos de focalización. Trabajo para optar por el título de especialista de primer grado en Pediatría. Ciudad Habana, 1997.
34. Díaz Alvarez M, Ahmed Abboud Y, Martínez Canalejo H. Evaluación del recién nacido febril y predicción de infección del tracto urinario. *Rev Cubana Pediatr* 1998; 70 (4): 170- 76.
35. Díaz Alvarez M. Bajo riesgo de infección bacteriana severa en recién nacidos febriles. Actualizaciones Pediátricas. Fundación Santa Fé de Bogotá 2000; 10(2): 101-07.

36. Díaz Alvarez M, Fernández de la Paz MT, Moreno Vázquez O. Protocolo de atención del recién nacido febril sin signos de focalización. Rev Cubana Pediatr 1997; 69 (3-4): 169- 78.
37. Díaz Alvarez M. Atención del Recién Nacido Febril sin Signos de Focalización. En: Guías de Prácticas Clínicas en Neonatología. La Habana, 1999: Editorial Ciencias Médicas: 305- 12.
38. Bautista García Sánchez JB, García S, Martínez Canalejo H, Santana Porbén S, Duarte MC, Carpió Sabatela R y cois. Diagnóstico topográfico de las hematurias en pacientes pediátricos mediante el porcentaje de hematies dismórficos. Rev Cubana Pediatr 1997; 69(1): 11-17.
39. Solares Pis AA, Martínez Canalejo HC, Pría Barros MC, Martínez Calvo S. Patrones de comportamiento de una población ante la salud. Rev CENIC Ciencias Biológicas 2000, 31(1): 51-68.
40. Silva Ay\$aguer LC. Cultura estadística e investigación científica en el campo de la salud: una mirada crítica. Madrid: Editorial Díaz de Santos, 1997.
41. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiving operating characteristic (ROC) curve. Radiology 1982; 143: 29-36.
42. Henderson AR. Assessing accuracy and its clinical consequences: a primer for receiver operating characteristic curve analysis. Am Clin Biochem 1993; 30: 521-39.
43. Fleiss JL. Statistical Methods for Rates and Proportions. New york: John Wiley & Sons, 1981: 113-19.
44. Sokol RR, Rohlf FJ. Biometry. New York: W.M. Freeman, 1995: 734-36.
45. Bonadio WA. Evaluation and management of serious bacterial infection in febrile young infant. Pediatr Infect Dis J 1990; 9 (12): 995-12.

46. Kadish HA, Lovendge B, Tobey J, Boite RG, Comeli HM. Applying outpatient protocols in febrile infants 1-28 days of age: can the threshold be lowered? *Clin Pediatr (Phila)* 2000; 39(2): 81-88
47. Crain EF, Shelov SP. Febrile infants: predictors of bacteremia. *J Pediatr* 1982; 101(5): 686-89.
48. Brik R, Hamissah R, Shehada N, Berant M. Evaluation of febrile infants under 3 months of age: is routine lumbar puncture warranted? *Isr J Med Sci* 1997; 33(2): 93-97.
49. Baraff LJ Management of fever without source in infants and children *Ann Emerg Med* 2000; 36(6): 602-14.
50. Heath PT, Nik Yusoff NK, Baker CJ. Neonatal meningitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:F173-F178
51. Jaskiewicz JA, McCarthy CA. Evaluation and management of the febrile infant 60 days of age or younger. *Pediatr Ann* 1993; 22 (8):477-83.
52. Bonsu BK, Harper MB. Utility of the peripheral blood white blood cell count for identifying sick young infants who need lumbar puncture. *Ann Emerg Med* 2003; 41(2): 206-14.
53. Gervaix A, Caflisch M, Suter S. Pnse en charge des enfants fbriles sans signes localisateurs d'un foyer infectieux. *Arch Pdiatr* 2001; 8:324-30.
54. Sehabiague G, Bello O. Fiebre sin foco. *Arch Pediatr Urug* 2001; 72(S): S60-S61.
55. Selbst SM. Malapraxis en la emergencia pediatrica: Error en el diagnostico de meningitis y memngococcemia/bacteriemia. *Arch Pediatr Urug* 2001; 72(S): S26-S33.
56. Graneto J. Pediatrics Fever, [en linea] 2001[accedido Septiembre 1, 2002] URL disponible en: <http://www.ernedicine.com/ernera/topic377.htm>.

57. Gérard M, Diakite B, Bedu A, Titti I, Mariani- Kukdjian P, Lotmann H, et aL L' infection urinaire du nouveau-né. Arch Pédiatr 1998; 5(Suppl. 3): 254-59.
58. Slater M, Krug SE. Evaluation of the infant with fever without source: an evidence based approach. Emerg Med Clin North Am 1999; 17(1): 97-126.
59. Takata G. Fever without source of infection in children under 3 years of age. En: McGlynn EA, Damberg CL, Kerr EA, Schuster MA (Eds.) Quality of Care for Children and Adolescents: A Review of Selected Clinical Conditions and Quality Indicators: RAND Health Publications, [en linea] 2000 [accedido Diciembre 10, 2002] URL disponible en: http://rand.org/publications/MR/MR_1283/mr_1283_ch_12.pdf
60. Lopez JA, McMillin KJ, Tobias-Merrill EA, Chop WM Jr. Managing fever in infants and toddlers: toward a standard of care. Postgrad Med 1997; 101(2): 241-42, 245-52.
61. Rosenberg DM, Maisels MJ. Chest radiographs in the evaluation of febrile infants under 3 months of age (letter). Clin Pediatr 2002; 41:910; 67.
62. Chicago University Guidelines. Evaluation of fever without identifiable source in previously healthy child less than 3 years of age. [en linea] 2000 [accedido Noviembre 3, 2002] URL disponible en: <http://www.pedclerk.bsd.uchicago.edu/evaluationoffever.html>.
63. Bramson RT, Meyer TL, Silbiger ML, Blickman JG, Halpem E. The futility of the chest radiograph in the febrile infant without respiratory symptoms. Pediatrics 1993; 92(4): 524-26.
64. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, Baskin M, Chanon M, Majd M, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young children. Pediatrics 1999; 104(1): 79-86.

65. Bachur R. Nonresponders: prolonged fever among infants with urinary tract infections. *Pediatrics* 2000; 105(5): e59.
66. Falcao MC, Leone CR, D'Andrea SA, Berardi R, Ono NA, Vaz FA. Urinary tract infections in full-term newborn infants: value of urine culture by bag specimen collection. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1999; 54(3): 91-96.
67. Gladstone IG, Ehrenkranz RA, Edber SC, Baltimore RS. A ten year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-year experience. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9(11):819-25.
68. Tessin I, Trollfors B, Thiringer K. Incidence and etiology of neonatal septicaemia and meningitis in Western Sweden 1975-1986. *Acta Paediatr Scand* 1990;89:1023-30.
69. Hervas JA, Alomar A, Salvá A, Reina J, Benedi V. Neonatal sepsis and meningitis in Mallorca, Spain, 1977-1991. *Clin Infect Dis* 1993;16(5):719-24.
70. Olmedo-Díaz I, Pallás-Alonso PR, Miralles-Molina M, Simón-de las Heras R, Rodríguez-Otero J, Chasco-Irigoyen A. Meningitis neonatal: Estudio de 56 casos. *Ann Esp Pediatr* 1997; 46(2): 189-94.
71. McCarthy CA, Powell KR, Jaskiewicz JA, Carbrey CL, Hylton JW, Monroe DJ et al. Outpatient management of selected infants younger than two months of age evaluated for possible sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9 (6):385-89.
72. Chiu CH, Lin TY. Fever in infants less than 3 months of age. *Acta Paediatr Sin* 1994; 35 (4): 273-79.
73. McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, Dolan TF, Forsyth BW, DeWitt TG, et al. Observation scales to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics* 1982; 70 (5): 804-09.

74. Baker MD, Bell LM. Unpredictability of serious bacterial illness in febrile infants from birth to 1 month of age. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153 (5): 508-11.
75. McCarthy CA, Powell KR, Baker MD, Bell M. Screening for serious bacterial infections in young febrile infants (letter). *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(3): 315-18.
76. Klassen TP, Rowe PC. Selecting diagnostic tests to identify febrile infants less than 3 months of age as being at low risk for serious bacterial infection: A scientific overview. *J Pediatr* 1992; 121 (5): 671-76.
77. Prober C. No golden rules for managing fever in infants. *Patient Care* 2000; 1:69-91.
78. Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics* 2001; 17(1): 311-16.
79. Low DE, Schmidt BK, Kirpalani HM, Moodie R, Kreiswirth B, Matlow A, et al. An endemic strain of *staphylococcus haemolyticus* colonizing and causing bacteremia in neonatal intensive care unit patients. *Pediatrics* 1992; 89:696-700
80. Baker MD. Evaluation and management of infants with fever. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46(6): 1061-72.
81. Sharieff GQ, Hoecker C, Silva PD. Effects of a pediatric emergency department febrile infant protocol on time to antibiotic therapy. *J Emerg Med* 2001; 21(1): 1-6.
82. Avner JR, Baker MD. Management of fever in infants and children. *Emerg Med Clin North Am* 2002; 20(1): 49-67.
83. Krishnan S. Evaluation and management of the febrile infant in the emergency department. *Indian J Pediatr* 2003; 70(Suppl 1):S45-S50.
84. Park JW. Fever without source in children. Recommendations for outpatient care in those up to 3. *Postgrad Med* 2000; 107(2): 259-66.

- 85.** McCarthy PL, Klig JE, Kennedy WP, Kahn JS. Fever without apparent source on clinical examination, lower respiratory infection in children, and enterovirus infections. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12(1): 77-95.
- 86.** Nozicka CA. Evaluation of the febrile infant younger than 3 months of age with no source of infection. *Am J Emerg Med* 1995; 13(2): 215-18.
- 87.** Herr SM, Wald ER, Pitetti RD, Choi SS. Enhanced urinalysis improves identification of febrile infants ages 60 days and younger at low risk for serious bacterial illness. *Pediatrics* 2001; 108(4): 866-71.
- 88.** Powell KR. Evaluation and management of febrile infants younger than 60 days of age. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9(3): 153-55.
- 89.** Greene JW, Hara C, O'Connor S, Altemeier WA. Management of febrile outpatient neonates. *Clin Pediatr (Phila)* 1981; 20: 375-80.
- 90.** Gilligan BP, Pohlgeers AP. Management of febrile infants and children, [en línea] 2001 [accedido Diciembre 10, 2002] URL disponible en: <http://www.dcmsonline.org/iaw-medicine/2000iounmals/oct2000/febrile.htm>.
- 91.** Pazo CA, Martín A. Bacteriemia oculta, [en línea] 2000 [accedido Diciembre 10, 2002] URL disponible en: <http://www.zonapediatrica.com/monografias/bacteriemiaoculta.html>.
- 92.** Fisher JD. The Febrile Child. A Risk Management Approach, [en línea] 2001 [accedido Noviembre 2, 2002] URL disponible en: <http://www.pediatric-emergency.com/Febrile.htm>.
- 93.** Firman G. Evaluación y manejo de infantes y niños con fiebre, [en línea] 2001 [accedido Noviembre 2, 2002] URL disponible en: <http://www.intermedicina.com/Avances/Pediatria/APE31.htm>.

94. Hirsch T. Sindrome Febril en Pediatría, [en linea] 2001 [accedido Noviembre 2, 2002] URL disponible en: http://www_escuela_med_puc_cl/paginas/publicaciones/ManualPed/Sfebril.htm
95. Egland AG, Egland TK Fever in the young infant, [en linea] 2001 [accedido Noviembre 2, 2002] URL disponible en: <http://www.emedicine.com/ped/topic2698.htm>.
96. DeAngelis C, Joffe A, Willis E, Wilson M. Hospitalization vs. outpatient treatment in young febrile infants. Am J Dis Child 1983; 137: 1150-52.
97. Ogbom CJ, Soulen JL, DeAngelis C. Hospitalization vs. outpatient treatment of young febrile infants: 10 year comparison. Arch Pediatr Adolesc Med 1995; 149(1): 94-97.
98. Al-Zamil FA. The dogma of identifying occult bacterial infections in young febrile children: a survey of primary-care physicians. Int J Clin Pract 2000; 54(8): 486-88.
99. Isaacman DJ, Kammer K, Veligeti H, Jones M, Davis P, Mason JD. Comparative practice patterns of emergency medicine physicians and pediatric emergency medicine physicians managing fever in young children. Pediatrics 2001; 108(2): 354-58.
100. Belfer RA, Gittelman MA, Muniz AE. Management of febrile infants and children by pediatric emergency medicine and emergency medicine: Comparison with practice guidelines. Pediatr Emerg Care 2001; 17(2): 83-87.
101. Kaplan RL, Harper MB, Baskin MN, Macone AB, Mandl KD. Time to detection of positive cultures in 28 to 90 day old febrile infants. Pediatrics 2000; 106(6): e74.
102. McGowan KL, Foster JA, Coffin SE. Outpatient pediatric blood cultures: time to positivity. Pediatrics 2000; 106(2): 251-55.

103. Garcia-Prats JA, Cooper TR, Schneider VF, Stager CE, Hansen TN. Rapid detection of microorganisms in blood cultures of newborn infants utilizing an automated blood culture system. *Pediatrics* 2000; 105(3): 523-27.
104. Neuman MI, Harper MB. Time to positivity of blood cultures for children with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1324-28.
105. Sadow KB, Derr R, Teach SJ. Bacterial infections in infants 60 days and younger. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 611-14.
106. Brown JC, Burns JL, Cummings P. Ampicillin use in infant fever. A systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 156(1): 27-32.
107. Byington CL, Rittcher KK, Bassett KE, Castillo H, Glasgow TS, Daly J, et al. Serious bacterial infections in febrile infants younger than 90 days of age: the importance of ampicillin-resistant pathogens. *Pediatrics* 2003; 111(5):964-68.
108. Sadovsky R. Managing fever without source in infants and children. *Am Fam Physician* 2001; 63(11):2259-76.
109. Bridgen M. The erythrocyte sedimentation rate. Still a helpful test when used judiciously. *Postgrad Med* 1998; 103(5): 257-61, 272-74.
110. Urbach J, Rotstein R, Fusman R, Zeltser D, Shapira I, Branski D, et al. Reduced acute phase response to differentiate between viral and bacterial infections in children. *Pediatr Pathol Mol Med* 2002; 21: 557-67.
111. Broner CW, Polk SA, Sherman JM. Febrile infants less than eight weeks old. Predictors of infection. *Clin Pediatr (Phila)* 1990; 29: 438-43.
112. Gervaix A, Galetto-Lacour A, Gueron T, Vadas L, Zamora S, Suter S, et al. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid tests for the management of children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(5): 507-11.

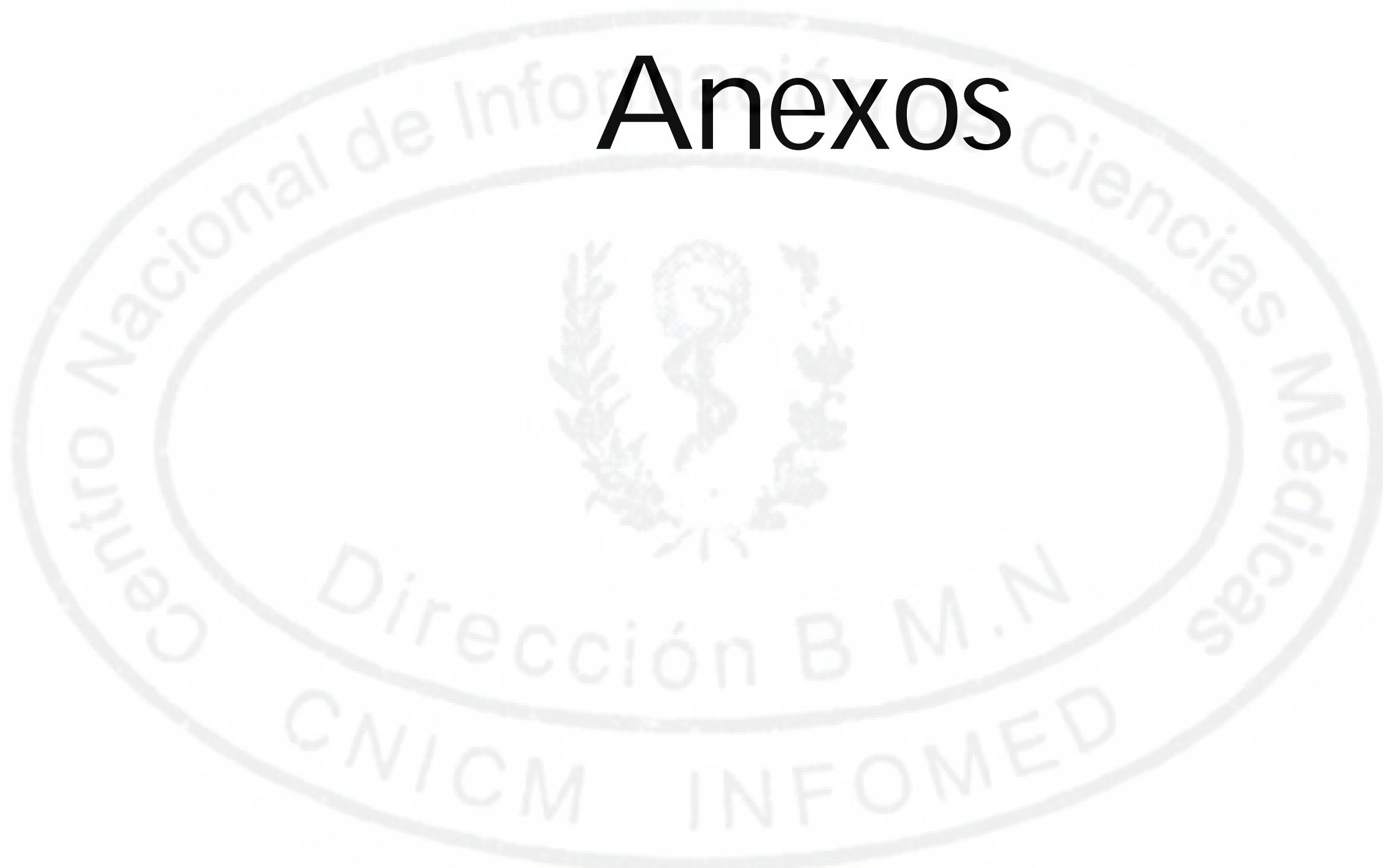
113. Lacour AG, Gervaix A, Zamora SA, Vadas L, Lombard PR, Dayer JM, et al. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr* 2001; 160(2): 95-100.
114. Fernández López A, Luaces Cebells C, Vails Tolosa C, Ortega Rodriguez J, García García JJ, Mira Vallet A, et al. Procalcitonina para el diagnóstico precoz de infección bacteriana invasiva en el lactante febril. *An Esp Pediatr* 2001; 55(4): 321-28.
115. Pullian PN, Attia MW, Cronan KM C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics* 2001; 108: 1275-79.
116. Alcalde Martin C, Centeno Malfaz F, Gonzalez Armengol C, Rodríguez Calleja J, Carrascal Arranz M, Muro Tudelilla JM y cols. Orientación diagnóstica en la unidad de urgencias en lactantes menores de 12 meses con infección bacteriana. *An Pediatr* 2003; 58(1): 17-22.
117. Smolkin V, Koren A, Raz R, Colodner R, Sakran W, Halevy R. Procalcitonin as a marker of acute pyelonephritis in infants and children. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 409-12.
118. Hengst JM The role of C-reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis. *Adv Neonat Care* 2003; 3(1):3-13.
119. Santana Reyes C, García-Muñoz F, Reyes D, González G, Dominguez C, Domenech E. Role of cytokines (inter leuk in-1p, 6, 8, tumour necrosis factor-a, and soluble receptor of inter leuk in-2) and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 2003; 92:221-27.
120. Malik A, Hui CPS, Pennie RA, Kirpalani H. Beyond the complete blood cell count and C-reactive protein. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:511-16.

121. King JC, Berman ED, Wright PF. Evaluation of fever in infants less than 8 weeks old.

South Med J 1987; 80: 948-52.

122. Glauber J, Goldmann DA, Homer CJ, Berwick DM. Reducing medical error through systems improvement: the management of febrile infants. Pediatrics 2000; 105(6): 1330-32.

Anexos



11. ANEXOS

ANEXO 1

PROTOCOLO DE ATENCION DEL RECIEN NACIDO FEBRIL SIN SIGNOS DE

FOCALIZACION

FASE A. EVALUACION INICIAL.

El enfrentamiento del médico ante un RN febril implica la realización de una evaluación inicial. En esta fase es determinante el interrogatorio a la madre o acompañante y el examen físico minucioso que se realiza al RN. Los aspectos a abordar son:

- Otros signos o síntomas acompañantes (identificar signos de focalización).
- Indagar sobre causas de hipertermia de origen no infeccioso.
- Explorar estado tóxico-infeccioso.
- Antecedentes mórbidos del embarazo, parto y postparto.
- Contacto con familiares u otras personas con infecciones agudas.
- Considerar genio epidémico existente.

Un RN febril puede exhibir signos de focalización, o sea, otros signos que orientan hacia el origen probable del cuadro febril (por ejemplo, manifestaciones respiratorias altas o bajas, signos de inflamación de tejidos blandos, etc). El interrogatorio y el examen físico permiten identificar si estas manifestaciones están presentes o no, con lo que se puede delimitar un grupo de pacientes con fiebre SSF, a los cuales está dirigido este esquema de proceder.

Con el interrogatorio y examen físico se pueden obtener pistas del origen de la fiebre como son:

INFECCIOSA	NO INFECCIOSA
Color pálido, livedo reticularis	Color rubicundo
Rechazo al alimento	Avidez por los líquidos
Hipoactivo, hipotónico	Hiperactivo, irritable
Disociación de temperatura tronco-extremidades	No disociación de temperatura tronco-extremidades
Antecedentes de factores de riesgo para infección en periparto o familiares con infecciones	Antecedentes de bajo ingreso de líquidos, sobrarrropamiento, inyección vacunal
Ictero sucio, deposiciones diarréicas	Ictero por amamantamiento, pocas deposiciones
No disminución de hipertermia con administración de líquidos	Desaparecio de hipertermia con administración de líquidos

Si es evidente que el origen de la fiebre es de causa no infecciosa, no es imprescindible continuar con la evaluación y se deben hacer las medidas correctoras para eliminar la causa de la hipertermia. Si hay dudas mejor continuar con la evaluación.

De igual manera, en esta fase es imprescindible identificar al paciente que presenta un estado tóxico-infeccioso, con el cual hay que actuar con mayor rigor.

Continuamos con la indicación de exámenes complementarios orientados a dar pistas sobre el origen infeccioso del evento febril y también a delimitar con mayor precisión qué aparato o sistema está afectado. Los niños febriles sin signos de focalización deben ser estudiados mediante la realización de una amplia pesquisa de sepsis que incluya:

- leucograma completo para conteo global y diferencial de leucocitos sanguíneos
- VSG o proteína C reactiva (PCR)
- uranálisis preferentemente por la técnica de punción vesical
- punción lumbar para examen citoquímico del LCR

Es recomendable que al hacer la toma de las distintas muestras de estos exámenes, se aproveche la ocasión para obtener cultivos bacteriológicos de sangre, orina y LCR, lo cual nos permitirá más adelante poder hacer el diagnóstico de certeza de IBS y haber ganado tiempo en el seguimiento posterior de estos pacientes.

La realización de la punción lumbar para examen citoquímico y cultivo bacteriológico del LCR es recomendable en el RN por la frecuencia de presentación de infección del SNC viral o bacteriana, particularmente cuando hay genio epidémico, y/o hay un estado tóxico-infeccioso.

FASE B. IDENTIFICACION PE RIESGO PE IBS.

Esta fase tiene como objetivo poder hacer una clasificación de los pacientes en grupos de alto o bajo riesgo de IBS, a partir de los resultados de los distintos hallazgos clínicos y de laboratorio obtenidos en la fase A.

Los criterios que se toman para considerar a un RN de bajo riesgo de IBS son:

- RN previamente sano.
- No-apariencia tóxica.
- No evidencia de infección focal en el examen físico.
- Fiebre < 39 °C.
- Fiebre no persistente o recurrente (no más de 12 horas de evolución).
- Conteo global de leucocitos sanguíneos $> 5.0 \times 10^9/L$ y $< 20.0 \times 10^9/L$.
- VSG <20 mm/h.
- Urianálisis con leucocituria $< 10,000/mL$.

Cualquiera de los aspectos clínicos y de laboratorio son importantes para la clasificación de riesgo, sin embargo, en el contexto de toma de decisiones, tienen más valor los signos clínicos y desempeñan un papel primordial la habilidad y experiencia del médico (ojo clínico) al interpretar los distintos datos recogidos, como veremos en la siguiente fase.

Reuniendo todos y cada uno de los aspectos clínicos y de laboratorio anteriores, el RN se califica de "bajo riesgo de IBS". En caso de no cumplir con uno o más de estos aspectos, entonces se califica al RN de "alto riesgo de IBS".

FASE C. CONDUCTA A SEGUIR.

Todo RN febril debe ingresarse independientemente de la calificación de riesgo de IBS que se le asignó.

El otro aspecto que se inscribe en esta fase es la del empleo de antibióticos, para lo cual deben tenerse en cuenta:

- Estado clínico del niño.
- Resultados de exámenes de laboratorio en la evaluación inicial.
- Posibilidad de vigilancia médica y de enfermería permanente.

- Resultados de los estudios bacteriológicos de diagnóstico rápido (ej. test de aglutinación con látex).

Si el RN al ingresar es calificado como "Bajo riesgo de IBS", y se le mantiene en una vigilancia médica y de enfermería todo el tiempo, no se emplearán inicialmente antibióticos mientras no experimente cambios clínicos adversos en su evolución y/o los resultados de los exámenes bacteriológicos resulten positivos.

Cuando se trata de un RN calificado de "Alto riesgo de IBS" con estado tóxico-infeccioso, es indispensable comenzar el tratamiento antibiótico de inmediato, con penicilina o ampicillina más un aminoglucósido, o una cefalosporina más un aminoglucósido, según las características del paciente o juicio del médico. Por otro lado, si el RN de "Alto riesgo de IBS" no tiene estado tóxico-infeccioso, debe considerarse generalmente la utilización inicial de la antibióticoterapia, para lo que se indica solamente una cefalosporina de tercera generación, o en su defecto penicilina o ampicilina más un aminoglucósido, aunque el juicio médico en cada caso en particular será el que determine esta conducta.

FASE D. SEGUIMIENTO.

La conducta de ingreso de todo RN febril implica que el seguimiento del paciente sea realizado bajo una supervisión permanente del médico y la enfermera. Este seguimiento está sujeto a las normas propias de cada Servicio de Neonatología, como parte del trabajo asistencial habitual donde se encuentra ingresado el niño.

Premisas importantes en esta fase son:

- Detectar cualquier cambio desfavorable en la evolución clínica del paciente.
- Intercambio estrecho entre los médicos a cargo de la asistencia del niño y el personal del laboratorio de microbiología para conocer sin tardanza los resultados de los cultivos bacteriológicos.

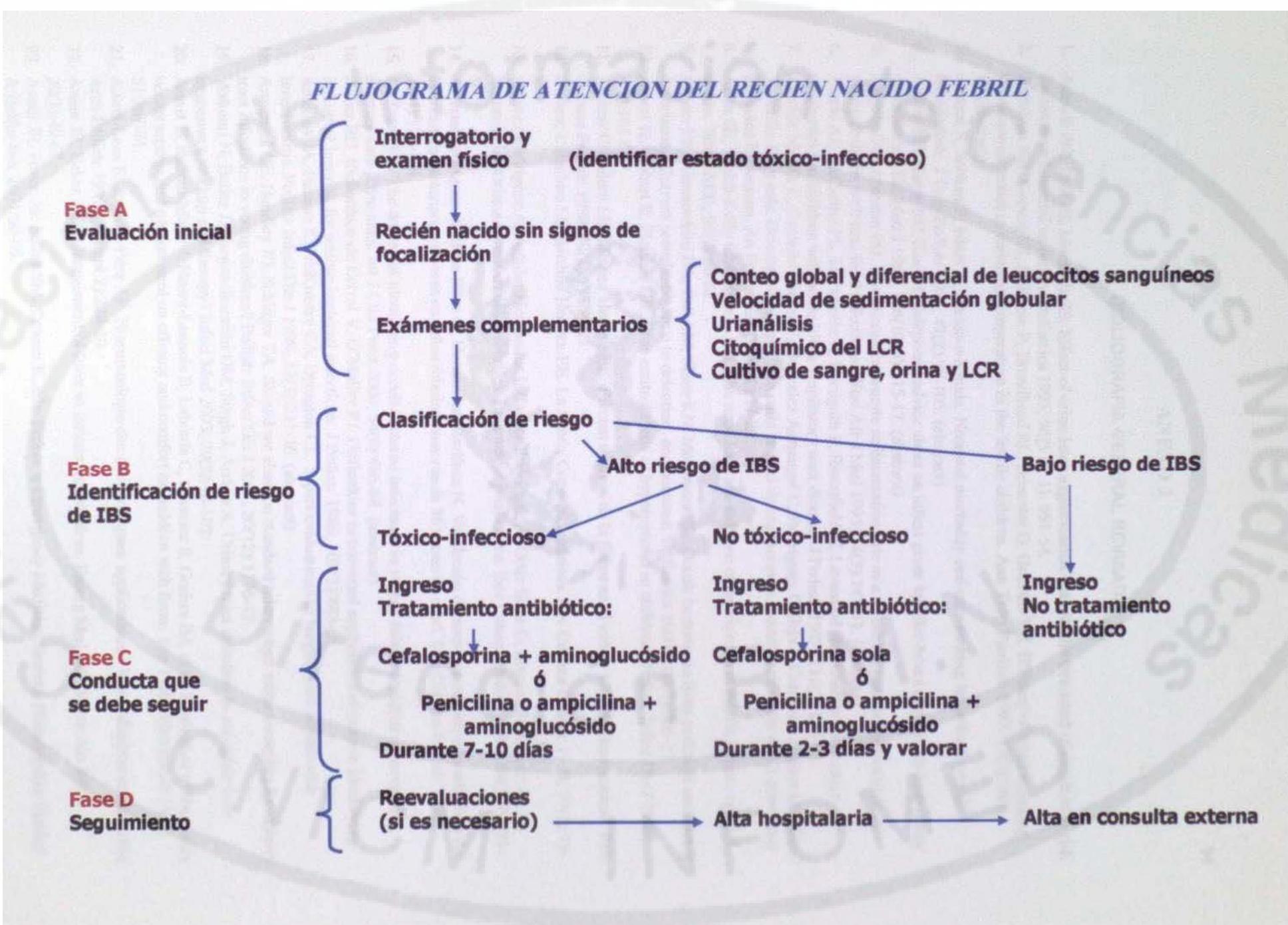
- Concluir con un diagnóstico etiológico del proceso febril.
- Utilización racional del tratamiento antibiótico.

Los ajustes del tratamiento deben ser individualizados y estar en dependencia de la evolución clínica y de los resultados de los cultivos bacteriológicos realizados.

Los RNs calificados de "Bajo riesgo de IBS" y que hayan tenido una evolución clínica favorable, deben ser egresados tan pronto se conozca que los resultados de los cultivos bacteriológicos son negativos. Si la evolución clínica no es favorable o si no se comporta de acuerdo con el diagnóstico inicial establecido, se realizará una reevaluación, entendiéndose como tal al hecho de hacer nuevas consideraciones en una forma similar a como se estableció para la evaluación inicial. Si se reciben resultados de exámenes bacteriológicos positivos se actuará en consecuencia con los mismos.

En los RNs "Alto riesgo de IBS" con estado tóxico-infeccioso se debe completar un curso de tratamiento antibiótico hasta tanto se alcance un buen estado clínico y se tenga una evolución continuadamente favorable y se prolongará hasta 7 a 10 días. Se recomienda que se mantenga al paciente al menos un día ingresado después de suprimido el tratamiento antibiótico antes de egresarlo. En los casos "Alto riesgo de IBS" no tóxicos manejados con tratamiento antibiótico, en los cuales no se ha encontrado la causa del proceso febril y que evolucionan de manera favorable, puede suprimirse el mismo tan pronto se conozca que los resultados de los cultivos bacteriológicos. Si se puede identificar algún tipo de IBS, el tratamiento antibiótico estará en dependencia de lo establecido para cada una de ellas.

El alta hospitalaria es una consideración del equipo de asistencia y siempre debe estar sujeta a una citación de seguimiento por consulta externa, donde se da el alta definitiva.



ANEXO 2

BIBLIOGRAFIA GENERAL REVISADA

1. Adcock PM, Paul RI, Marshall GS. Effect of unnc latex agglutination tests on the treatment of children at risk for invasive bacterial infection. *Pediatrics* 1995; 96(5 Pt. 1): 951-54.
2. Agbadosu NB, Cuevas LE, Milligan P, Broadhead RL, Brewster D, Graham SM. Efficacy of tepid sponging versus paracetamol in reducing temperature in the febrile children. *Ann Trop Paediatr* 1997; 17(3): 283-88(abstract)
3. Ahmed S, Sobhan F, Islam A, Barkat-e-Khuda. Neonatal morbidity and care-seeking behavior in rural Bangladesh. *J Trop Pediatr* 2001; 47(2):98-105. (abstract)
4. Aitken ME, Carey MJ, Kool B. Telephone advice about an infant given by after-hours clinics and emergency departments. *NZ Med J* 1995; 108(1005):315-17. (abstract)
5. Akpede GO, Abiodun PO. The micro-erythrocyte sedimentation rate as a screening test for bacteraemia in young children with non-focal infections. *West Afr J Med* 1995; 14(3): 147-51. (abstract)
6. Alario AJ, McCarthy PL, Markowitz R, Komguth P, Rosenfield N, Leventhal JM. Usefulness of chest radiographs in children with acute lower respiratory tract disease. *J Pediatr* 1987; 111(2): 187-93.
7. Alcalde Martín C, Centeno Mallaz F, Gonzalez Armengol C, Rodriguez Calleja J, Carrascal Arranz M, Muro I, Urdilla JM y cols. Orientación diagnóstica en la unidad de urgencias en lactantes menores de 12 meses con infección bacteriana. *An Pediatr* 2003; 58(1): 17-22.
8. Allen Si, Walsh-Kelly CM, Homes HR The need for a second dose of ceftriaxone in febrile infants age 4-8 weeks *WMJ* 2000; 99(2):60-62.
9. Alpem HR, Alessandrini HA, Bell LM, Shaw KN, McGowan KL. Occult bacteraemia from pediatric emergency department: Current prevalence, time to detection, and outcome. *Pediatrics* 2000; 106(3):505-11.
10. Alpert G, Hibbert E, Fleisher GR. Case-control study of hyperpyrexia in children. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9(3): 161-62.
11. Alpizar Caballero LB, Medina Herrera EE. Efectos nocivos de la fiebre en el niño y medidas terapéuticas. *Rev Cubana Pediatr* 1998; 70(4): 177-84.
12. Alpizar Caballero LB, Medina Herrera EE. La fiebre. Conceptos básicos. *Rev Cubana Pediatr* 1998; 70(2):79-83.
13. Alvarez Rodríguez A, Aguilar Hernandez I, Capote Rodríguez A, Ortiz Silva O, Barrios Rodríguez JC. Infección bacteriana severa en niños febriles. Parámetros predictivos. *Rev Cubana Pediatr* 1997; 69(3-4): 179-86
14. Alvarez Rodríguez A, Ortiz Silva O, Hernández Martínez N. Validación de nuevos parámetros predictivos de infecciones bacterianas severas en niños febriles menores de 36 meses de edad. *Rev Cubana Pediatr* 1999; 71(4): 197-204.
15. Al-Zamil FA. The dogma of identifying occult bacterial infections in young febrile children: a survey of primary-care physicians. *Int J Clin Pract* 2000; 54(8):486-88. (abstract)
16. An bar RD, Richardson-de Corral V, O'Malley PJ. Difficulties in universal application of criteria identifying infants at low risk for serious bacterial infections. *J Pediatr* 1986; 109(3):483-85.
17. Antonov JA, Hansen K, McKinstry CA, Byington CL. Sepsis evaluations in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(3):231-36. (abstract)
18. Armengol CE, I lend ley JO, Schlager TA. Should we abandon standard microscopy when screening for urinary tract infections in young children? *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(12): 1176-12.
19. Ashouri N, Butler J, Vargas-Shiraishi OM, Singh J, Arrieta A. Urinary tract infection in neonates: how aggressive a workup and therapy? *Infect Med* 2003; 20(2):98-102.
20. Autret E, Reboul-Marty J, Henry-Launois B, Laborde C, Courcier S, Goehrs JM, et al. Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51:367-71.
21. Autret-Leca E, Jonville-Béra AP. Pharmacologie des antipyrrétiques: applications à leur utilisation en pédiatrie. *Arch Pédiatr* 1999; 6(Suppl 2) 228-30.
22. Avner JR, Baker MD, Management of fever in infants and children. *Emerg Med Clin North Am* 2002; 20(I):49-67.
- 23 Avner JR. Fever. In: Selbst SM, Cronan K, eds. *Pediatric Emergency Medicine Secrets* Philadelphia; Hanley & Bdfus Inc, 2001:60-65.

24. A xeirod P. External cooling in the management of fever. *Clin Infect Dis* 2000; 31(Suppl 5):S224-S229.
25. Ayoola OO, Adeyemo AA, Osinusi K. Predictors of bacteremia among febrile infants in Abadan, Nigeria. *J Health Popul Nutr* 2002; 20(3):223-29.
26. Bachur R, Harper MB. Reevaluation of outpatients with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia. *Pediatrics* 2000; 105(Pt. 1):502-09. (abstract)
27. Bachur R, Perry H, Harper MB. Occult pneumonias: empiric chest radiographs in febrile children with leukocytosis. *Ann Emerg Med* 1999; 33(2): 166-73.
28. Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics* 2001; 108(2):311-16.
29. Baker D, Avner JR. Management of fever in young infants. *Clin Pediatr Emerg Med* 2000; 1:102-08.
30. Baker MD, Avner JR, Bell LM. Failure of infant observation scales in detecting serious illness in febrile 4 to 8 weeks old infants. *Pediatrics* 1990; 85(6): 1040-43.
31. Baker MD, Bell LM, Avner J. Outpatient management of fever in selected infants (letter). *N Eng J Med* 1994; 330(13):938-40.
32. Baker MD, Bell LM, Avner JR. Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *N Eng J Med* 1993; 329(20): 1437-41.
33. Baker MD, Bell LM, Avner JR. The efficacy of routine outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *Pediatrics* 1999; 103(3):627-31.
34. Baker MD, Bell LM. Unpredictability of serious bacterial illness in febrile infants from birth to 1 month erf* age. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153(5): 508-11.
35. Baker MD, Fosarelli PD, Carpenter RO. Childhood fever: correlation of diagnosis with temperature response to acetaminophen. *Pediatrics* 1987; 80(3):315/18.
36. Baker MD. Evaluation and management of infants with fever. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46(6): 1061-72.
37. Baker PC, Nelson DS, Schunk JE. The addition of ceftriaxone to oral therapy does not improve outcome in febrile children with urinary tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155:135-39.
38. Baker RC, Tiller T, Bausher JC, Bellet PS, Cotton WH, Finley AH, et al. Severity of disease correlated with fever reduction in febrile infants. *Pediatrics* 1989; 83(6): 1016-19.
39. Bandyopadhyay S, Bergholte J, Blackwell CD, Friedlander JR, Hennes R. Risk of serious bacterial infection in children with fever without a source in the post-Haemophilus influenzae era when antibiotics are reserved for culture-proven bacteremia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:512-17.
40. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken GH, Powell KR, et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Pediatrics* 1993; 92(1): 1 - 12.
41. Baraff LJ, Lee SI. Fever without source: management of children 3 to 36 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11(2): 146-51.
42. Baraff LJ, Oslund S, Prather M. Effect of antibiotic therapy and etiologic microorganism on the risk of bacterial meningitis in children with occult bacteremia. *Pediatrics* 1993; 92(1): 140-43.
43. Baraff LJ, Oslund SA, Schriger DL, Stephen ML. Probability of bacterial infections in febrile infants less than three months of age: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11(4):257-64.
44. Baraff LJ. Outpatient management of fever in selected infants (letter). *N Eng J Med* 1994; 330(13):938-40.
45. Baraff LJ, Schriger DL, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken GH, et al. Commentary on practice guidelines. *Pediatrics* 1997; 100(1): 134.
46. Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med* 2000; 36(6):602-14.
47. Baraff LJ. Management of the febrile child: a survey of pediatric and emergency medicine residency directors. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10(11):795-800.
48. Baraff LJ. Pediatric fever guidelines. *West J Med* 1996; 164(1):62.
49. Baskin MN, Fleisher GR, O'Rourke E. Identifying febrile infants at risk for serious bacterial infection (letter). *J Pediatr* 1993; 123(3):489-90.
50. Baskin MN, O'Rourke EJ, Fleisher GR. Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of Ceftriaxone. *J Pediatr* 1992; 120(1):22-27.
51. Baskin MN. The prevalence of serious bacterial infections by age in febrile infants during the first 3 months of life. *Pediatr Ann* 1993; 22(8):462-66.
52. Bass JW, Steele RW, Wittier RR, Weisse ME, Bell V, Heisser AH, et al. Antimicrobial treatment of occult bacteremia: a multicenter cooperative study. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12(6):466-73.
53. Bauchner H, Pelton SI. Management of the young febrile child: a continuing controversy (commentaries). *Pediatrics* 1997; 100(1): 137.

54. Beckstrand RL, Wilshaw R, Moran S, Schaalje GB. Supralingual temperatures compared to tympanic and rectal temperatures. *Pediatr Nurs* 1996; 22(5):436-38.
55. Belfer RA, Cittelman MA, Muñiz AE. Management of febrile infants and children by pediatric emergency medicine and emergency medicine. Comparison with practice guidelines. *Pediatr Emerg Care* 2001; 17(2): 83-87.
56. Bell R. The febrile child. *The Practitioner* 1993; 237:694-700.
57. Bell WE. Bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin N Amer* 1992; 39:651-68.
58. Benito Fernandez J, Garcia Rives A, Trebolazabal Quirante N, Mintegi Raso S, Vazquez Ronco MA, Urra Zalbidegoitia E. Tinción de Gram y tira reactiva como métodos diagnósticos de la infección del tracto urinario del lactante con fiebre. *An Esp Pediatr* 2000; 53:561-66.
59. Bemarath VF, Anderson JN, Silagy CA. Tepid sponging and paracetamol for reduction of body temperature in febrile children. *Med J Aus* 2002; 176:130.
60. Blatteis CM, Li S. Pyrogenic signaling via vagal afferents: What stimulates their receptor? *Autonomic Neurosci Basic Clin* 2000; 85:66-71.
61. Blatteis CM, Sehic E, Li S. Afferents pathways of pyrogen signaling. *Ann NY Acad Sci* 1998; 856:95-107.
62. Blatteis CM, Sehic E, Li S. Complement and the pathogenesis of endotoxic fever. *Int J Biometeorol* 2000; 176-83.
63. Blatteis CM, Sehic E, Li S. Pyrogen sensing and signaling: old views and new concepts. *Clin Infect Dis* 2000; 31(Suppl 5):S168-S77.
64. Blatteis CM, Sehic E. Cytokines and fever. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 840:608-18.
65. Blatteis CM, Sehic E. Fever: How may circulating pyrogens signal the brain? *News Physiol Sci* 1997; 12:1-9.
66. Blatteis CM. Fever: pathological or physiological, injurious or beneficial? *J Thermal Biol* 2003; 28:1-13.
67. Bleek SE, Mocáin KGM, Derkzen-Lubsen G, Grobbee DE, Moll HA. Predicting serious bacterial infection in young children with fever without apparent source. *Acta Paediatr* 2001; 90(11): 1226-32.
68. Bliss-Holtz J. Methods of newborn infant temperature monitoring: a research review. *Issues Compr Pediatr Nurs* 1995; 18(4):287-98. (abstract)
69. Blommendahl J, Janas M, Laine S, Miettinen A, Ashom P. Comparison of procalcitonin with CPR and differential white blood cell count for diagnosis of culture-proven neonatal sepsis. *Scand J Infect Dis* 2002; 34:22-23.
70. Bock AJ, Burton JH, Gerstein N. Serum C-reactive protein to exclude serious bacterial infection in emergency department pediatric patients with acute febrile illness. *Acad Emerg Med* 2000; 7(5):570.
71. Bonadio WA, Hegenbarth M, Zachariason M. Correlating reported fever in young infants with subsequent temperature patterns and rate of serious bacterial infections. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9(3): 158-60.
72. Bonadio WA, Hennes H, Smith D, Ruffing R, Melzer-Lange M, Lye P, et al. Reliability of observation variables in distinguishing infectious outcome of febrile young infants. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12(2): 111-14.
73. Bonadio WA, McElroy K, Jacoby PL, Smith D. Relationship of fever magnitude to rate of serious bacterial infections in infants aged 4-8 weeks. *Clin Pediatr (Phila)* 1991; 30(8):478-80.
74. Bonadio WA, Romine K, Gyuro J. Relationship of fever magnitude to rate of serious bacterial infections in neonates. *J Pediatr* 1990; 116(5):733-35.
75. Bonadio WA, Smith DS, Mathews S, Rock A. Clinical significance of newly documented neutropenia in febrile young infants evaluated for sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10(5):407-08.
76. Bonadio WA, Smith DS, Sabnis S. The clinical characteristics and infectious outcomes of febrile infants aged 8 to 12 weeks. *Clin Pediatr (Phila)* 1994; 33(2):95-99.
77. Bonadio WA, Smith DS. The clinical characteristics and infectious outcomes of febrile infants aged 8 to 12 weeks. *Clin Pediatr (Phila)* 1994; 33(2):95.
78. Bonadio WA, Webster H, Wolfe A, Górecki D. Correlating infectious outcome with clinical parameters of 1130 consecutive febrile infants age zero to eight weeks. *Pediatr Emerg Care* 1993; 9(2):84-86. (abstract)
79. Bonadio WA. Assessing patient clinical appearance in the evaluation of the febrile child. *Am J Emerg Med* 1995; 13(3):321-26. (abstract)
80. Bonadio WA. Evaluation and management of serious bacterial infections in neonates. *J Pediatr* 1990; 9(12):905-12.
81. Bonadio WA. Incidence of serious infections in afebrile neonates with a history of fever. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6(10): 911-14.
82. Bonadio WA. The history and physical assessments of the febrile infant. *Pediatr Clin North Am* 1998; 45(1):65-77. (abstract)

83. Bonsu BK, Harper MB. Fever interval before diagnosis, prior antibiotic treatment, and clinical outcome for young children with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2001; 32:566-72.
84. Bonsu BK, Harper MB. Utility of the peripheral WBC white blood cell count for identifying sick young infants who need lumbar puncture. *Ann Emerg Med* 2003; 41(2): 206-14.
85. Bouorrent R, Pineda Solas V, Monfort Gil R, Larramona Carrea H, Ortega Gutierrez MD, Perez Benito AM, y cols. Riesgo de infección bacteriana invasiva en pacientes con bronquiolitis por virus respiratorio sincitial (postero moderado) *An Esp Pediatr* 2002; 56:70-80.
86. Bramson RT, Meyer LT, Silbiger ML, Blickman JG, Halpem E. The futility of the chest radiograph in the febrile infant without respiratory symptoms. *Pediatr* 1993; 92(4):524-26.
87. Braver AF, Connors GP, Kaur T, McConochie KM. Is care in alternative settings safe for infants with possible serious bacterial infection? *Clin Pediatr* 2002; 41:439-47.
88. Brennan DF, Falk JL, Rothrock SG, Kerr RB. Reliability of infrared tympanic thermometry in the detection of rectal fever in children. *Emerg Med* 1995; 25(1):21-30.
89. Bridgen M. The erythrocyte sedimentation rate. Still a helpful test when used judiciously. *Postgrad Med* 1998; 103(5):257-61, 272-74.
90. Brik R, Lamissah R, Shehada N, Berant M. Evaluation of febrile infants under 3 months of age: is routine lumbar puncture warranted? *Isr J Med Sci* 1997; 33(2):93-97.
91. Broner CW, Polk SA, Sherman JM. Febrile infants less than eight weeks old. Predictors of infection. *Clin Pediatr (Phila)* 1990; 29:438-43. (abstract)
92. Brouard J, Kauffmann D, Mathews A, Duhamel JF. Fièvre chez: l'enfant de moins de 3 mois. *J Pediatr Puériculture* 1997; 10:133-35.
93. Brown JC, Burns JL, Cummings P. Ampicillin use in infant fever. A systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 156(1):27-32.
94. Brown RD, Wilson JT. Quantification of fever. *Clin Pediatr* 1992; 31:228-29.
95. Browne GJ, Currow K, Rainbow J. Practical approach to the febrile child in the emergency department. *Emerg Med* 2001; 13:426-35.
96. Browne GJ, Ryan JM, McIntyre P. Evaluation of a protocol for selective empiric treatment of fever without localising signs. *Arch Dis Child* 1997; 76(2): 129-33.
97. Bulloch B, Craig WR, Klassen TP. The use of antibiotics to prevent serious sequelae in children at risk for occult bacteraemia: a meta-analysis. *Acad Emerg Med* 1997; 4:679-83.
98. Byington CL, Rittichier KK, Bassett KE, Castillo H, Glasgow TS, Daly J. Et al. Serious bacterial infections in febrile infants younger than 90 days of age: the importance of age and ampicillin-resistant pathogens. *Pediatrics* 2003; 111(5):964-68. (abstract)
99. Byington CL, Taggart BS, Carroll KC, Hillyard DR. A polymerase chain reaction-based epidemiologic investigation of the incidence of nonpolio enteroviral infections in febrile and afebrile infants 90 days and younger. *Pediatrics* 1999; 103:e27.
100. Byington CL, Zerr DM, Taggart EW, Nguy L, Hillyard DR, Carroll KC, et al. Human herpesvirus 6 infection in febrile infants ninety days of age and younger. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(11):996-99.
101. Callanan DL. Detecting fever in young infants (abstract). *Acad Emerg Med* 2001; 8(5):440.
102. Carroll AE, Silverstein M. C-reactive protein? (letter). *Pediatrics* 2002; 110(Pt. 1):422.
103. Caspe WB, Chamudes O, Beth L. The evaluation and treatment of the febrile infant. *Pediatr Infect Dis J* 1983; 2:131-35.
104. Chamberlain JM, Temdrup TE, Alexander DT, Silverstone FA, Wolf-Klein G, O'Donnell R, et al. Determination of normal ear temperature with an infrared emission detection thermometer. *Ann Emerg Med* 1995; 25(1): 15-20. (abstract)
105. Cheng TL, Partridge JC. Effect of bundling and high environmental temperature on neonatal body temperature. *Pediatrics* 1993; 92:238-40.
106. Chicago University Guidelines. Evaluation of fever without identifiable source in a previously healthy child less than 3 years of age. [en línea] 2000 [accedido Noviembre 3, 2002] URL disponible en: <http://www.pedclerk.hsd.uchicago.edu/evaluationoffever.html>
107. Chicago University. Evaluation of fever without identifiable source in a previously healthy child less than 3 years of age. [en línea] 2001 [accedido Junio 20, 2003] URL disponible en: <http://www.pedclerk.bsd.uchicago.edu/evaluationoffever.html>
108. Chinnock R, Butto J, Fernando N. What to do: current approach to the young febrile infant. *Compr Ther* 1995; 21(3): 109-14.

- 109.Chiu CH, Lin TY, Bullard MJ. Application of criteria identifying febrile outpatient neonates at low risk for bacterial infections. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:946-49.
- 110.Chiu CH, Lin TY, Bullard MJ. Identification of febrile neonates unlikely to have bacterial infections. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16(1):59-63.
- 111.Chiu CH, Lin TY. Application of the Rochester criteria in febrile neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(3):267-69.
- 112.Chiu CH, Lin TY. Fever in infants less than 3 months of age. *Acta Paediatr Sin* 1994; 35(4):273-79.(abstract)
- 113.Christakis DA, Rivara FP. Pediatrician's awareness of and attitudes about four clinical practice guidelines. *Pediatrics* 1998; 101(5):825.
- 114.Coccamini F, Akarsu ES. Prostaglandin E₂ in the patogénesis of fever: an update. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 856:76-82. (abstract)
- 115.Cox RD, Wagner M, Woolard DJ. Infants and children with fever without source (letter). *Ann Emerg Med* 1994; 23(3):598-60.
- 116.Craig JV, Lancaster GA, Williamson PR, Smyth RL. Temperature measured at the axilla compared with rectum in children and young people: systematic review. *Br Med J* 2000; 320:1174-78.
- 117.Crain EF, Bulas D, Bilur PE, Goldman HS. Is a chest radiograph necessary in the evaluation of every febrile infant less than 8 weeks of age. *Pediatrics* 1991; 88(4):821-24.
- 118.Crain EF, Gershel JC. Urinary tract infections in febrile infants younger than 8 weeks of age. *Pediatrics* 1990; 86(3):363-67.
- 119.Cram EF, Gershel JC. Which febrile infants younger than two weeks of age likely to have sepsis? A pilot study. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7:561-64.
- 120.Cram EF, Shelov SP. Febrile infants: predictors of bacteremia. *J Pediatr* 1982; 101(5):686-89.
- 121.Cruz M. Tratado de Pediatría. Vol.I Editorial Espaxs. 5th edición. Barcelona, España 1983: 73-74, 175-90.
- 122.Daaleman TP. Fever without source in infants and young children. *Am Fam Phys* 19%; 54(8):2503.
- 123.Dagan R, Hall CB, Powell KR, Menegus MA. Epidemiology and laboratory diagnosis of infection with viral and bacterial pathogens in infants hospitalized for suspected sepsis. *J Pediatr* 1989; 115:351-56.
- 124.Dagan R, Powell KR, Hall CB, Menegus MA. Identification of infants unlike to have serious bacterial infection although hospitalized for suspected sepsis. *J Pediatr* 1985; 107(6):855-60.
- 125.Dagan R, Sofer S, Phillip M, Shahak E. Ambulatory care of febrile infants younger than 2 months of age classified as being at low risk for having serious bacterial infections. *J Pediatr* 1998; 112(3):355-60.
- 126.Dagan R. Fever under 8 weeks of age and urinary tract infection (letter). *Pediatrics* 1991; 88(2):416-17.
- 127.Dagan R. How far can the paediatric patient with serious infection be managed as an outpatient? *J Hosp Infect* 1995; 30(Suppl): 172-78.
- 128.Dagan R. Nonpolio enteroviruses and the febrile young infant: epidemiologic, clinical and diagnostic aspects. *Pediatr Infect Dis J* 19%; 15(1):67-71.
- 129.Dagan R. Why should paediatric patients with serious infections be hospitalized? *J Antimicrob Chemother* 1995; 36:451-52.
- 130.De Angelis C, Joffe A, Willis E, Wilson M. Hospitalization vs. outpatient treatment of young febrile infants. *Am J Dis Child* 1983; 137:1150-52.
- 131.De Angelis C, Joffe A, Wilson M, Willis E. Iatrogenic risks and financial costs of hospitalizing febrile infants. *Am J Dis Child* 1983; 137:1146-49.
- 132.Díaz Alvarez M, Fernández-de la Paz MT, Moreno-Vázquez O. Protocolo de atención del recién nacido febril sin signos de focalización. *Rev Cub Pediatr* 1997; 69 (3-4): 169-78.
- 133.Díaz Alvarez M. Atención del Recién Nacido Febril sin Signos de Focalización. En: *Guías de Prácticas Clínicas en Neonatología*. La Habana, 1999: Editorial Ciencias Médicas:305-12.
- 134.Díaz Alvarez M, Ahmed-Aboud Y, Martínez-Canalejo H. Evaluación del recién nacido febril y predicción de infección del tracto urinario. *Rev Cub Pediatr* 1998; 70 (4): 170-76.
- 135.Díaz Alvarez M, Fernández de la Paz MT, Moreno Vázquez , Rivera Alés L, Pérez R. Resultados en la evaluación inicial y antibióticoterapia en el recién nacido febril. *Rev Cub Pediatr* 1995; 67(2):89-%.
- 136.Díaz Alvarez M, Fernández de la Paz MT, Moreno Vázquez O, Piloto Sendín R, Arango Arias MI, Diaz Alvarez J. Infección bacteriana severa en recién nacidos febriles sin signos de focalización. *Rev Cub Pediatr* 1995; 67(2):79-87.
- 137 Diaz. Alvarez M, Moreno Vázquez O, Fernández de la Paz MT, Martínez Canalejo H. Nuevos criterios de bajo riesgo de infección bacteriana severa en recién nacidos febriles. *Rev Cub Pediatr* 19%; 68(2):77-84.
- 138 Diaz Alvarez M. Bajo riesgo de infección bacteriana severa en recién nacidos febriles. Actualizaciones Pediátricas. Fundación Santa Fé de Bogotá 2000; 10(2): 101-07.

139. Di Carlo M, Ruck B, Marcus S. How should a fever mercury thermometer be disposed of? A survey of those likely to be asked *Pediatrics* 2002; 109(5):e71.
140. Drwal-Klein LA, Phelps SJ. Antipyretic therapy in the febrile child. *Clinical Pharmacy* 1992; 11:1005-21.
141. Durbin WA. Diagnosis of urinary tract infection in a young infant. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:174.
- 142 Edwards HE, Courtney MI, Wilson JE. Fever management audit: Australian nurses' antipyretic usage. *Pediatr Nurs* 2003; 29(1):31-37.
- 143 Edwards HE, Courtney MD, Wilson JE. Fever management practises: What pediatric nurses say. *Nurs Health Sci* 2001; 3:119-30.
144. Egland AG, Egland TK, Tolan RW. Fever without a focus [en línea] 2001 [accedido Septiembre 30, 2002] URL disponible en: <http://Avvv.emedicine.com/ped/Topic2700.htm>.
- 145 Egland AG, Egland TK. Fever in the young infant [en línea] 2001 [accedido Septiembre 30, 2002] URL disponible en: <http://www.emedicine.com/ped/topic2698.htm>.
146. El-Radhi AS, Barry W, Patti S. Association of fever and severe clinical course in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1999; 81(3):231-34. (abstract)
147. Factor SH, Schillinger JA, Kalter I ID, Saha S, Begun H, Hossain A, et al. Diagnosis and management of febrile children using the WHO/UNICEF' guidelines for IMCI in Dhaka, Bangladesh. *Bull of the World Health Org* 2001; 79(12): 1096-1105.
148. Falzon A, Grech V, Caruana B, Magro A, Attard-Montalto S. How reliable is axillary temperature measurement? *Acta Paediatr* 2003; 92:309-13.
149. Feld LG, Greenfield SP, Ogra PL. Urinary tract infections in infants and children. *Pediatr Rev* 1981; 11:71-77.
150. Femández López A, Luaces Cubelis C, Vails Toi osa C, Ortega Rodriguez J, García García JJ, Mira Vallet A, et al. Procalcitonina para el diagnóstico precoz de infección bacteriana invasiva en el lactante febril. *An Esp Pediatr* 2001; (4):321-28.
151. Ferrera PC, Bartfidd JM, Snyder HS. Neonatal fever: Utility of the Rochester criteria in determining low risk for serious bacterial infections. *Am J Emerg Med* 1997; 15(3):299-02.
152. Finkelstein JA, Christiansen CL, Platt R. Fever in pediatric primary care: occurrence, management, and outcomes *Pediatrics* 2000; 105(0):260-66.
153. Finkelstein Y, Mosseri R, Garty BZ. Concomitant aseptic meningitis and bacterial urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(6):630-32.
154. Firman G. Evaluación y manejo de infantes y niños con fiebre, [en línea] 2001 [accedido Noviembre 2, 2002] URL disponible en: <http://www.mtermedicina.com/Avances/Pediatría/APE31.htm>.
155. Fisher JD. The Febrile Child.- A risk Management Approach. [en línea] 2001 [accedido Noviembre 1, 2002] URL disponible en: <http://www.pediatrce-emergencv.com/Febrile.htm>
156. Fleissn JL. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. New York: John Wiley & Sons, 1981:113-19.
- 157 Forero Gómez J. Procalcitonina, nuevo marcador de infección bacteriana [en línea] 2000 [accedido Diciembre 10, 2002] URL disponible en: <http://www.enocolombia.com/medicina/pediatria/pedi37302-procalci.htm>.
158. Fowlie PW, Schmidt B. Diagnostic tests for bacterial infection from birth to 90 days- a systemic review. *Fetal Neonatol* 1998; 78(2):F92-F98.
159. Fu YM, Ng DKK, Kwok CKL. Overbundling as a cause of fever in a 6-day old boy. *HK Prad* 2002; 24:606-07.
160. García Peña BM, Harper MB, Fleisher GR. Occult bacteremia with group B streptococci in an outpatient setting. *Pediatrics* 1998; 102(1 Pt. 1):67-72.(abstract)
- 161 Garcia-Prats JA, Cooper TR, Schneider VF, Stager CE, Hansen TN. Rapid detection of microorganisms in blood cultures of newborn infants utilizing an automated blood culture system. *Pediatrics* 2000; 105(3):523-27.
162. Garra GP, Crain EF, Cunningham SJ. Re-appraisal of febrile infants predictor sets (abstract). *Acad Emerg Med* 2001; 8(5): 440
163. Gervais A, Caflisch M, Suter S. Prise en charge des enfants fébriles sans signes localisateurs d'un foyer infidélicieux *Arch Pédiatr* 2001; 8:324-30.
164. Gervais A, Galdto-Lacour A, Gueron T, Vadas L, Zamora S, Suter S, et al. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid tests for the management of children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(5): 507-11.
- 165 Gilligwi BP, Pohlgeers AP. Management of febrile infants and children [en línea] 2000 [accedido Diciembre 10, 2002] URL disponible en: [http://www.demsonline.org/iau-medicine/2\(X\)0journals/oct2000/febrile.htm](http://www.demsonline.org/iau-medicine/2(X)0journals/oct2000/febrile.htm).
- 166 (jinsburg CH, McCracken GH. Urinary tract infections in young infants *Pediatrics* 1982; 69:409-12.
167. Glauber J, Goldmann DA, Homer CJ, Berwick DM Reducing medical error through systems improvement: the management of febrile infants. *Pediatrics* 2000; 105(6): 1330-32.

168. Gambos MM, Blenkowski RS, Gochman RF, Bille H. The absolute neutrophil count: is it the best indicator for occult bacteremia in infants? *Am J Clin Pathol* 1998; 109(2):221-25. (abstract)
169. Gonzalez Carrasco MC, Diaz Alvarez M. Validación de criterios de bajo riesgo de infección bacteriana severa en recién nacidos febriles sin signos de focalización. Trabajo para optar por el título de especialista de primer grado en Pediatría Ciudad Habana, 1997.
170. Gonzalez del Rey J. Evaluación y manejo ambulatorio del niño febril. *Arch Pediatr Urug* 2001; 72(S):S55-S59.
171. Gorelick MI L, Shaw KN. Clinical decision rule to identify febrile young girls at risk for urinary tract infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(4):386-90.
172. Gorelick MH. Bias arising from missing data in predictive models. *Acad Emerg Med* 1998; 5:483-84. (abstract)
173. Graneto J. *Pediatrics, fever, [en línea]* 2001 [accedido Septiembre 1, 2002]; URL disponible en: <http://www.emedicine.com/emerg/topic377.htm>.
174. Green SM, Rothrock SG. Evaluation styles for well-appearing febrile children: Are you a "risk-minimizer" or a "test-minimizer"? *Ann Emerg Med* 1999; 33:211-14.
175. Greene JW, Hara C, O'Connor S, Altemeier WA. Management of febrile outpatient neonates. *Clin Pediatr (Phila)* 1981; 20:375-80.
176. Greenes DS, Harper MB. Low risk of bacteremia in febrile children with recognizable viral syndromes. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 13(3) 258-61. (abstract)
177. Grether JK, Nelson KB. Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight. *J Am Med Assoc* 1997; 278:207-11.
178. Grover G, Berkowitz CD, Lewis RJ, Thompson M, Berry L, Seidel J. The effects of bundling on infant temperature. *Pediatrics* 1994; 94(5):669-73.
179. Grover G, Berkowitz CD, Lewis RJ. The clinical utility of the rectal-skin temperature difference in the assessment of young infants. *Acad Emerg Med* 1999; 6(9):900-05.
180. Grupo de Trabajo sobre el Niño Febril. Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. El niño febril. Resultados de un estudio multicéntrico. *An Esp Pediatr* 2001; 55(1):5-10.
181. Guinard JP. L'enfant febrile: que faire? *Arch Fr Pediatr* 1993; 50:187-89.
182. Haddock BJ, Merrow DL, Swanson MS. The falling grace of axillary temperatures. *Pediatr Nurs* 1996; 22(2): 121-25.
183. Haddon RA, Barnet PL, Grimwood K, Hogg GG. Bacteraemia in febrile children presenting to the paediatric emergency department. *Med J Aust* 1999; 170(10):475-78.
184. Harper MB, Bachur R, Fleisher GR. Effect of antibiotic therapy on the outcome of outpatients with unsuspected bacteremia. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14(9):760-67. (abstract)
185. Hart CA. Klebsiella and neonates. *J Hosp Infect* 1993; 23:83-86.
186. Heath PT, Nik Yusoff NK, Baker CJ. Neonatal meningitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:F173-F178.
187. Hengst JM. The role of C-reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis. *Adv Neonat Care* 2003; 3(1):3-13.
188. Herr SM, Wald ER, Pitetti RD, Choi SS. Enhanced urinalysis improves identification of febrile infants ages 60 days and younger at low risk for serious bacterial illness. *Pediatrics* 2001; 108(4):866-71.
189. Herranz M, Martínez D, Clerigué N, Azanza MJ, Bemaola E, Sánchez-Val verde F. Síndrome febril sin foco en lactantes menores de 3 meses, [en línea] 2001 [accedido Junio 20, 2003] URL disponible en: <http://www.cfmnavarra.es/salud/amales/textos/1vol24/n3/notas.html>.
190. Herreros Fernández ML, González Larguillo A, Ramírez Parenteau S, Ruiz Velazco LM, Dorado Moles MJ, Fanjul Verguer E. Rentabilidad diagnóstica del hemocultivo en los procesos febriles sin foco evaluados en la urgencia pediátrica (Resumen de póster). *An Esp Pediatr* 2001; 54:63-114.
191. Herzog LW, Coyne LJ. What is fever? Normal temperature in infants less than 3 months old. *Clin Pediatr* 1993; 32:142-46.
192. Heulitt MJ, AWow RC, Santos CC, O'Shea TM, Hilfer CL. Febrile infants less than 3 months old: value of chest radiography. *Radiology* 1988; 167:135-37. (abstract)
193. Hewson P, Poulikas Z, Jarman F, Kerr J, McMaster D, Goodge J, Silk G. Clinical markers of serious illness in young infants: A multicenter follow-up study. *J Paediatr Child Health* 2000; 36(3):221-25.
194. Lewison P. Fever in early infancy. *Curr Opin Infect Dis* 1993; 6:570-75.
195. Hill H. Intravenous immunoglobulin use in the neonates: role in prophylaxis and therapy of infection. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:549-59.

196. Hirsch T. Sindrome Febril en Pedi atra [en linea] 2001 [accedido Diciembre 10, 2002] URL disponible en: <http://escuela.mcd.puc.cl/pamnas/publicaciones/ManunPcd/SlehrIT5.html>.
197. Hoberman A, Chao HP, Keller DM, Mickey R, Davis HW, Ellis D. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr* 1993; 123:17-23.
198. Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, Penchansky L, Charron M. Is urine culture necessary to rule out urinary tract infection in young febrile children? *Pediatr Infect Dis J* 19%; 15:304-09.
199. Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, Penchansky L, Charron M. Pyuria and bacteriuria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever. *J Pediatr* 1994; 124:513-19.
200. Hoberman A, Wald ER. Urinary tract infections in young febrile children. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:11-17.
201. Hooker EA, Smith SW, Miles T, King L. Subjettive assessment of fever by parents: comparison with measurement by noncontact tympanic thermometer. *Ann Emerg Med* 19%; 28(3):313-17.
202. Homic A, Ros SP. Telephone follow-up of patients discharged from emergency department: how reliable? *Pediatr Emerg Care* 1995; 11(3): 173-75. (abstract)
203. Huttenlocher A, Newman TB. Evaluation of the erythrocyte sedimentation rate in children presenting with limp, fever, or abdominal pain. *Clin Pediatr* 1997; 36(6):339.
204. Infectious Diseases and Immunization Committee. Canadian Paediatric Society (CPS). Management of febrile one-to 36 months-old child with no focus of the infection, [en linea] 2001 [accedido Noviembre 1, 2002] URL disponible en: <http://www.cps.ca/english/statements/ID/id%-01.htm>.
205. Innés G, Roland K, Grafstein E, Christenson JM. Utility of blood cultures in the emergency department. *Acad Emerg Med* 19%; 5:579. (abstract)
206. Ipp M, Jaffe D. Physician's attitudes toward the diagnosis and management of fever in children 3 months to 2 years of age. *Clin Pediatr* 1993; 32:66-70.
207. Isaacman DJ, Burke BL. Utility of the serum C-reactive protein for detection of occult bacterial infection in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156(9):905-09.
208. Isaacman DJ, Kaminer K, Veligeti IJ, Jones M, Davis P, Mason JD. Comparative practice patterns of emergency medicine physicians and pediatric emergency medicine physicians managing fever in young children. *Pediatrics* 2001 ; 108(2):354-58.
209. Isaacman DJ, Shults J, Gross TK, Davis PH, Harper M. Predictors of bacteremia in febrile children 3 to 36 months of age. *Pediatrics* 2000; 106(5 Pt. 1):977-82.
210. Jaffe DM, Fleisher GR. Temperature and total white blood cell count as indicators of bacteremia. *Pediatrics* 1991; 87(5): 670-74.
211. Jaffe DM, Tanz RR, Davis AT, Heretig F, Fleißer G. Antibiotic administration to treat possible occult bacteremia in febrile infants. *N Eng J Med* 1987; 317(19): 1175-80. (abstract)
212. Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC, White KC, Fisher DJ, Dagan R, et al. Febrile infants at low risk for serious bacterial infections: An appraisal of the Rochester criteria and implications for management. *Pediatrics* 1994; 94(3):390-9%.
213. Jaskiewicz JA, McCarthy CA. Evaluation and management of the febrile infant 60 days of age or younger. *Pediatr Ann* 1993; 22(8):477-80,482-83.
214. Jean-Mary MB, Dicanzio J, Shaw J, Bernstein HH. Limited accuracy and reliability of infrared axillary and aural thermometers in a pediatric outpatient population. *J Pediatr* 2002; 141(11):671-76.
215. Joffe M, Avner JR. Follow-up of patients with occult bacteremia in pediatric emergency departments. *Pediatr Emerg Care* 1992; 8(5):258-61.
216. Johansson BS, Wyer PC, Dayan PS. Preliminary calculation of institution and practitioner specific rule-in rates for bacteremia and urinary tract infection as a first step in development of a decision-to-d-based clinical policy for the evaluation of non-toxic febrile infants in an urban Pediatric Emergency Department. *Acad Emerg Med* 19%; 5:570. (abstract)
217. Johnson KJ, Bhatia P, Bell EF. Infrared thermometry of newborn infants. *Pediatrics* 1991; 87(1):34-38.
218. Kadish HA, Loveridge B, Tobey J, Boite RG, Comeli HM. Applying outpatient protocols in febrile infants 1- 28 days of age: can the threshold be lowered? *Clin Pediatr (Phila)* 2000; 39(2):81 -88.
219. Kaplan RL, Harper MB, Baskin MN, Macone AB, Mandl KD. Time to detection of positive cultures in 28 to 90 days old febrile infants. *Pediatrics* 2000; 106(6):e74
220. Kaushal RK, Ban sal S, Sharma VK, Sood A, Goyal A. Urinary tract infection among children presenting with fever (letter). *Indian Pediatr* 2003; 40:260-70.
221. Kawamura M, Nishida H. The usefulness of serial C-reactive protein measurement in managing neonatal infection. *Acta Paediatr* 1995; 84:10-13.

- 222 Kenney RI, Fortenberry JD, Surrat SS, Ribbeck BM, Thomas WJ. Evaluation of an infrared tympanic membrane thermometer in pediatric patients. *Pediatrics* 1990; 85(5):854-57.
- 223 King C. Evaluation and management of febrile infants in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 2003; 21(1):89-99 (abstract)
- 224 King EA, Stawson DL. Tachypnea as a predictor of pneumonia in febrile children. *J Fam Pract* 1996; 42(1):25. (abstract)
- 225 King JC, Berman ED, Wright PF. Evaluation of fever in infants less than 8 weeks old. *South Med J* 1987; 80: 948-52.
- 226 Klassen TP, Rowe PC. Selecting diagnostic tests to identify febrile infants less than 3 months of age as being at low risk for serious bacterial infection: A scientific overview. *J Pediatr* 1992; 121 (5):671 -76.
- 227 Klaus MU, Fanaroff AA. Asistencia del Recién Nacido de Alto Riesgo. 2^{da} edición en español. La Habana: Editorial Científico-Técnica. 1983:106-117.
- 228 Klein JO, Schlesinger PL, Karasic RB. Management of the febrile infant 3 month or younger. *Pediatr Infect Dis J* 1984; 3:75-81.
- 229 Klein JO. Management of the febrile child without a focus of infection in the era of universal pneumococcal immunization. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(6):584-88, 613-14.
- 230 Klein JO. The febrile child and occult bacteremia. *N Eng J Med* 1987; 317(19): 1219-20.
- 231 Kluger MJ, Kozak W, Conn CA, Leon LR, Soszynski D. Role of fever on disease. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 856:224-33. (abstract)
- 232 Kluger MJ. Fever revisited. *Pediatrics* 1992; 90(6):846-50.
- 233 Komoroski EM, Kirby RS, Kickert VI, Yamauchi T. Risk factors for febrile, presumed viral illness in the first ten weeks of life. *J Perinatol* 1997; 17(4):288-91.
- 234 Kono T, Otsuka M, Ito M, Misawa M, Hoshioka A, Suzuki M, et al. Negative C-reactive protein in children with bacterial infection. *Pediatr Internat* 1999; 41(5):496-99.
- 235 Kramer MS, Etezadi-Amoli J, Ciampi A, Tange SM, Drummond KN, Mills EL, et al. Parents'versus physicians' values for clinical outcomes in young febrile children. *Pediatrics* 1994; 93(5):697-02.
- 236 Kramer MS, Lane DA, Mills EL. Should blood cultures be obtained in the evaluation of young febrile children without evident focus of bacterial infection? A decision analysis of diagnostic management strategies. *Pediatrics* 1989; 84(1): 18-27.
- 237 Kramer MS, Roberts-Bräuer R, Williams RL. Bias and "overall" in interpreting chest radiographs in young febrile children. *Pediatrics* 1992; 90(1): 11-13.
- 238 Kramer MS, Shapiro ED. Management of the young febrile child: A commentary on recent practice guidelines. *Pediatrics* 1997; 100(1): 128-34.
- 239 Kramer MS, Tange MS, Mills EL, Ciampi A, Bernstein ML, Drummond KN. Role of the complete blood count in detecting occult focal bacterial infection in the young febrile child. *J Clin Epidemiol* 1983; 46(4):349-57.
- 240 Kramer MS, Tange SM, Drummond KN, Mills EL. Urine testing in young febrile children: a risk-benefit analysis. *J Pediatr* 1994; 125(1):6-13. (abstract)
- 241 Krishnan S. Evaluation and management of the febrile infant in the emergency department. *Indian J Pediatr* 2003; 70(Suppl 1):S45-S50. (abstract)
- 242 Krober MS, Bass JW, Powell JM, Smith FR, Seto DSY. Bacterial and viral pathogens causing fever in infants less than 3 months old. *Am J Dis Child* 1985; 139(9):889-92.
- 243 Kruss J. Management of the young child with fever. Editorials. *Am Fam Physician* 1996; 54(8): 114-19.
- 244 Kuppermann N, Bank DE, Walton EA, Senac MO Jr., McCaslin I. Risk for bacteremia and urinary tract infections in young febrile children with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151(12): 1207-14.
- 245 Kuppermann N, Fleisher GR, Jaffe DM. Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children. *Ann Emerg Med* 1997; 31(6):679-87.
- 246 Kuppermann N, Walton EA. Immature neutrophils in the blood of young febrile children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153(3):261 -66.
- 247 Kuppermann N. Occult bacteremia in young febrile children. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46(6): 1073-109.
- 248 Kuppermann N. Respiratory syncytial virus infection and the risk of serious bacterial infections (letter). *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156(10): 68.
- 249 Kuppermann N. The evaluation of young febrile children for occult bacteremia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:855-57.
- 250 Lacour AO, Gervaix A, Zamora SA, Vadas L, Lombard PR, Dayer JM, et al. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr* 2001; 160(2):95-100.

251. Landau D, Lumer MH, Brennan J, Majd M. The value of urinalysis in differentiating acute pyelonephritis from lower urinary tract infection in febrile infants. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13(9):777-81.
252. Laoprasopwattana K. Evaluation of Rochester criteria in identifying low risk febrile infants for serious bacterial infection. *Songkl Med J* 2(XX); 18(4):259-64.(abstract)
253. Lee GM, Fleisher GR, Larper MB. Management of febrile children in the age of the conjugate pneumococcal vaccine: A cost-effectiveness analysis. *Pediatrics* 2001; 108(4):835-44.
254. Lee GM, Harper MB. Risk of bacteremia for febrile young children in the post-Haemophilus influenzae type b era. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152:624-28.
255. Lenoir G. La mesure de la température et la fièvre chez l'enfant. *J Pediatr Puériculture* 1997; 10:167-72.
256. Leven thai JM. Clinical predictors of pneumonia as a guide to ordering chest roentgenograms. *Clin Pediatr* 1982; 21(12): 187-93.
257. Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Zorc JJ, Krief WI, et al. The risk of serious bacterial infection in febrile infants with respiratory syncytial virus infection and/or clinical bronchiolitis (abstract). *Acad Emerg Med* 2002; 9(5):517-18.
258. Lewis-Abney K, Smith ER. Managing fever of unknown source in infants and children. *J Pediatr Health Care* 1996; 10(3): 135-38.
259. Li S, Ballou LR, Morham SG, Blatteis CM. Cyclooxygenase-2 mediates the febrile response of mice to interleukin-1 β . *Brain Res* 2001; 910:163-73.
260. LíS, Holers VM, Boackle SA, Blatteis CM. Modulation of mouse endotoxic fever by complement. *Infect Immun* 2002; 70(5):2519-25.
261. Li S, Llanos-Q J, Blatteis CM. Thermal response to zymosan: the differential role of complement. *Neuromodulation* 2002-03; 10(122-28.
262. LíS, Sehic E, Wang Y, Ungar AL, Blatteis CM. Relation between complement and febrile response of guinea pigs to systemic endotoxin. *Am J Physiol* 1999; 277:R1635-R1645.
263. Li S, Wang Y, Matsumura K, Ballou LR, Morham SG, Blatteis CM. The febrile response to lipopolysaccharide is blocked in cyclooxygenase-2 $^{-/-}$, but not in cyclooxygenase-1 $^{-/-}$ mice. *Brain Res* 1999; 825:86-94.
264. Li SF, Lacher B, Crain EF. Acetaminophen and ibuprofen dosing by parents. *Pediatr Emerg Care* 2000; 16(6):394-97.
265. Liebelt EL, Qi K, Harvey K. Diagnostic testing for serious bacterial infections in infants aged 90 days or younger with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153(5):525-30.
266. Lieu TA, Baskin MN, Schwartz S, Fleisher GR. Clinical and cost-effectiveness of outpatient strategies for management of febrile infants. *Pediatrics* 1992; 89(8 Pt. 2):1135-43.
267. Lin DS, Huang SH, Lin CC, Tung YC, Huang TT, Chiu NC, et al. Urinary tract infection in febrile infants younger than eight weeks of age. *Pediatrics* 2000; 105(2):e20.
268. Linnemann CC, Steichen J, Sherman WG, Schiff GM, May DB. Febrile illness in early infancy associated with ECHO virus infection. *J Pediatr* 1974; 84(1):49-54.
269. Long S. Approach to the febrile patient with no obvious focus of infection. *Pediatr Rev* 1984; 5:305-15.
270. López García MJ, García Bal Lester M, Sorribes Morralab I, Sanchez Medina C, Fernández Delgado R. Hemocultivo positivo en niños menores de 2 años hospitalizados: Estudio clínico. *Rev Esp Pediatr* 1991; 47(1):37-44.
271. Lopez JA, McMillin KJ, Tobias-Merill EA, Chop WM Jr. Managing fever in infants and toddlers: toward a standard of care. *Postgrad Med* 1997; 101(2):241-42, 245-52.
272. Losek JD, Kishaba RG, Berens RJ, Bonadio WA, Wells RG. Indications for chest roentgenogram in the febrile young infant. *Pediatr Emerg Care* 1989; 5(3): 149-52.
273. Loveys AA, Dutko-Fioravanti I, Eberly SW, Powell KR. Comparison of ear to rectal temperature measurements in infants and toddlers. *Clin Pediatr* 1999; 38(8):463.
274. Loveys AA. Measuring temperatures. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:920-21.
275. Low DE, Schmidt BK, Kirpalani HM, Moodie R, Kreiswirth B, Matlow A, et al. An endemic strain of staphylococcus haemolyticus colonizing and causing bacteremia in neonatal intensive care unit patients. *Pediatrics* 1992; 89:696-700.
276. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, Heller G. The identification of febrile neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer* 1998; 77(4):791-98.
277. Luszczak M. Evaluation and management of infants and young children with fever. *Am Fam Physician* 2001; 64(7): 1219-26.

- 278.Luxmore B, Powell KR, Diaz SR, Novak RN. Absolute band counts in febrile infants: know your laboratory. *Pediatrics* 2002; 110(1 Pt. 1):e12.
- 279.Maavan-Metzger A, Mazkereth R, Kuint J. Fever in healthy asymptomatic newborns during the first days of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 8(4):F312-F314.
- 280.Mahabee-Gittens EM, Bachman DT, Shapiro ED, Dowd MD. Chest radiographs in the pediatric emergency department for children < or =18 months of age with wheezing. *Clin Pediatr (Phila)* 1999; 38(7):395-99.
- 281.Mahabee-Gittens EM, Dowd MD, Beck JA, Smith SZ. Clinical factors associated with focal infiltrates in wheezing infants and toddlers. *Clin Pediatr* 2000; 39(7):387-93.
- 282.Mahar AE, Allen SJ, Milligan R, Suthumnirud S, Chotpitayasunondh T, Sabchaeon A, et al. Topid sponging to reduce temperature in febrile children in a tropical climate. *Clin Pediatr (Phila)* 1994; 33(4):22.
- 283.Malini A, Hui CPS, Pennie RA, Kirpalani H. Beyond the complete blood cell count and C-reactive protein. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:511-16. (abstract)
- 284.Management of childhood fever (editorial). *Lancet* 1991; 338(8774): 1049.
- 285.Mancilla Ramirez J, Sánchez Saucedo LV. Septicemia neonatal. Diferencias entre niños recién nacidos a término y pretérmino. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1990; 47:227-33.
- 286.Martín Hernández E, Alvarez Aldean J, Martínez Haro J, Garin Valle JC, Martínez Rubio C, Enriquez Rodríguez T, et al. Protocolo de estudio del recién nacido con riesgo infeccioso. *Rev Esp Pediatr* 1990; 46(4):281-85.
- 287.Martínez Cirauqui D, Herranz Aguirre M, Azanza Agorreta MJ, Sánchez-Valverde Visus F, Clerigué Arrieta N, Bemaola Iturbe E. Síndrome febril en el lactante menor de 3 meses: a propósito de nuestra casuística. *An Esp Pediatr* 2001; 54:1-58.
- 288.May A, Bauchner H. Fever phobia: The pediatrician's contribution. *Pediatrics* 1992; 90(6):851-54.
- 289.McAlister WH, Kushner DC, Babcock DS, Cohen HL, Gelfand MJ, Hernandez RJ, et al. Fever without source. *Rdiolgy* 2000; 215(Suppl.):829-32.
- 290.McCarthy CA, Powell KR, Jaskiewicz JA, Carbrey CL, Hylton JW, Monroe DJ, et al. Outpatient management of selected infants younger than two months of age evaluated for possible sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9(6): 385-89.
- 291.McCarthy CA, Powell KR. Screening for serious bacterial infections in young febrile infants (letter). *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(3):315-18.
- 292.McCarthy PL, Bachman DT, Shapiro ED, Baron MA. Fever without apparent source on clinical examination, lower respiratory infections in children, bacterial infections, and acute gastroenteritis and diarrhea of infancy and early childhood. *Curr Opin Pediatr* 1994; 6:105-25.
- 293.McCarthy PL, Bachman DT, Shapiro ED, Baron MA. Fever without apparent source on clinical examination, lower respiratory infections in children, bacterial infections, and acute gastroenteritis and diarrhea of infancy and early childhood. *Curr Opin Pediatr* 1995; 7:107-25.
- 294.McCarthy PL, Dolan TF. Hyperpyrexia in children. *Am J Dis Child* 1976; 130(8):849-51. (abstract)
- 295.McCarthy PL, Dolan TF. The serious implications of high fever in infants during their first three months. *Clin Pediatr* 1976; 15(9):794-96.
- 296.McCarthy PL, Grundy GW, Spiesel SZ, Dolan TF. Bacteremia in children: an outpatient clinical review. *Pediatrics* 1976; 57(6):861-68. (abstract)
- 297.McCarthy PL, Jekel JF, Dolan TF. Temperature greater than or equal to 40°C in children less than 24 months of age: a prospective study. *Pediatrics* 1977; 59(5):663-68.
- 298.McCarthy PL, Jekel JF, Stashwick CA, Spiesel SZ, Dolan TF, Sharpe MR, et al. Further definition of history and observation variables in assessing febrile children. *Pediatrics* 1981; 67(5):687-93.
- 299.McCarthy PL, Kahn JS, Shapiro E, Klig J. Fever without apparent source on clinical examination, infectious diseases, and lower respiratory infections in children. *Curr Opin Pediatr* 1998; 10(1): 101-16. (abstract)
- 300.McCarthy PL, Klig JE, Kennedy WP, Kahn JS. Fever without apparent source on clinical examination, lower respiratory infections in children, and enterovirus infections. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12(1):77-95.
- 301.McCarthy PL, Klig JE, Shapiro ED, Baron MA. Fever without apparent source on clinical examination, lower respiratory infections in children, other infectious diseases, and acute gastroenteritis and diarrhea of infancy and early childhood. *Curr Opin Pediatr* 1996; 8(1):75-93.
- 302.McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, Dolan TF, Forsyth BW, DeWitt TG, et al. Observation scales to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics* 1982; 70(5):804-09.
- 303.McCarthy PL. Fever without apparent source on clinical examination. *Curr Op Pediatr* 2002; 14:103-11.
- 304.McCarthy PL. Infants with fever (editorial). *N Eng J Med* 1993; 329(20): 1493-94.
- 305.McCarthy PL. Management of the febrile infant. *Pediatrics* 1992; 89:1251-52.

- 306.McCarthy PL. The febrile infant (commentary). *Pediatrics* 1994; 94(3):397.
- 307.McCullivray DL, Roberts-Briuer R, Kramer MS. Diagnostic test ordering in the evaluation of febrile children. *Am J Dis Child* 1993; 92:1-11.
- 308.McGowan KL, Foster JA, Coffin SE. Outpatient pediatric Wood cultures: time to positivity. *Pediatrics* 2000; 106(2): 251-55.
- 309.McGregor RS. Concurrent meningitis/serious bacterial infection in an infant hospitalised with respiratory syncytial virus (letter). *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156(10): 1055.
- 310.Mekowiak PA. Concepts of fever. *Arch Intern Med* 1998; 158:1870-81.
- 311.McQuillen KK, Burton JH, Bock AJ, Gerstein N. Serum-C protein to exclude serious bacterial infection in emergency department pediatric patients with acute febrile illness. *Acad Emerg Med* 2000; 7(5):570.
- 312.Memmini G, Buggiani B, Ciulli L, Cavallini MR, Turini M, Pierini A, et al. Study of 480 hospitalized febrile children: evaluation of the septic risk and results of the antibiotic and corticosteroid combined therapy. *Pediatr Med Chir* 1999; 21(3): 119-23.(abstract)
- 313.Metrou M, Crain EF. The complete Wood countdifferential ratio in the assessment erf" febrile infants with meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10(4):334-35.
- 314.Milam V, Noessner E, Ghose S, Kuppner M, Ahrens B, Schamer A, et al. Heat shock protein 70: role in antigen presentation and immune stimulation. *Int J Hyperthermia* 2002; 18(6):563-75.
- 315.Miller ML, Szer I, Yogeve R, Bernstein B. Fever of unknown origin. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42(5):999-015.
- 316.Mintegui Raso S, Benito Fernández J, Sánchez Echamiz J, Rubio Fernández G, Vázquez Ronco MA, Navarro de Prado MM, et al. Punción lumbar en Urgencias en Pediatría: algo más que una técnica diagnóstica. *An Esp Pediatr* 1999; 50(1):25-28.
- 317.Mintegui Raso S, Korta Murua J, Luaces Cubells C. Mesa redonda: Lactante febril. XII Congreso de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias, Santander, 7-10 de Junio, 2000 [en linea] 2000 [accedido Diciembre 10, 2002] URL disponible en: <http://www.saludaliamedica.com/pmed/index.jsp>.
- 318.Miser WF. Fever without source in infants and young children- A hot potato? Editorials. *Am Fam Physician* 2001; 64(7): 1148.
- 319.Montoya Cabrera MA, Escalante Galindo P, Flores Alvarez E. Estudio comparativo entre la termometria timpánica y la mercurial en niños. *Gac Med Mex* 1998; 134(1):9-14.(abstract)
- 320.Morolo O, Sellek M, Reyes O, Camejo A. Valor de la trombocitopenia en la infección grave del recién nacido. *Rev Cuba Pediatr* 1981; 53:179-89.
- 321.Moreno Vázquez O, Diaz Alvarez M, Fernandez de la Paz MT. Low risk of serious bacterial infection in febrile newborn. New criteria vs. Rochester criteria (Programm Poster) [en linea] 2000 [accedido Noviembre 3, 2002] URL disponiWe en: <http://www.thicme.de/abstract/zgn/abstracts2000/p50.htm>.
- 322.Morley CJ, Thornton AJ, Cole TJ, Fowler MA, Hewson PH. Symptoms and signs in infants younger than 6 months of age correlated with the severity of their illness. *Pediatrics* 1991; 88(6): 1119-24.
- 323.Multhoff. Activation of natural killer cells by heat shock protein 70. *Int J Hyperthermia* 2002; 18(6):576-85.
- 324.Murray DL, Zonana J, Seidel JS, Yoshimori RN, Imagawa DT, St.Gene JW. Relative importance of bacteremia and viremia in the course of acute fevers of unkown origin in outpatient children. *Pediatrics* 1981; 68(2): 157-60. (abstract)
- 325-Nademi Z, Clark J, Richards C, Walia D, Cant AJ. The causes of fever in children attending hospital in the North of England. *J Infection* 2001; 43:1-6.
- 326.Name Bayona O, Fernández López A, Luaces Cubells C. Procalcitonina: una nueva herramienta diagnóstica en la infección bacteriana. *Med Clin (Barc)* 2002; 119(18):707-14.
- 327.Nelligan DA. Is a negative dipstick urinalysis good enough to exclude urinary infection in paediatric emergency department patients? *Emerg Med* 2003; 15(1):77-80.
- 328.Nelson DS, Gurr MH, Schunk JE. Management of febrile children with urinary tract infections. *Am J Emerg Med* 1997;16(7):643U7.
- 329.Nelson JD. Options for outpatient management of serious infections. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11(2): 175-78.
- 330.Neto G. Fever in the young infant- December 16, 2001. Evidence based pediatrics and child health, [en linea] 2001 [accedido Febrero 10, 2003] URL disponible en: <http://www.bmipg.co.uk/hx-ks/ebn/chapters/chapter2update.htm>.
- 331.Neuman MI, Harper MB. Time to positivity of Wood cultures for children with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1324-28.
- 332.Newman TB, Bemzweig JA, Takayama JL, Finch SA, Wasserman RC, Pantell RH. Urine testing and urinary tract infections in febrile infants seen in office settings. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156(1):44-54.

333. Nizet V, Vinci RJ, Lorejoy FH. Fever in children. *Pediatr Rev* 1994; 15(4): 127-35.
- 334 Nohyneck H, Valkila E, Leinonen M, Eskola J. Erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and serum C-reactive protein in assessing etiologic diagnosis of acute lower respiratory infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:484-90.
- 335 Nozicka CA, Ilanly JE, Beste DJ, Conley SF, Hennies HM. Otitis media in infants aged 0-8 weeks: frequency of associated serious bacterial disease. *Pediatr Emerg Care* 1999; 15(4):252-54.
336. Nozicka CA. Evaluation of the febrile infant younger than 3 months of age with no source of infection. *Am J Emerg Med* 1995; 13(2):215-18. (abstract)
- 337.0 Neill-Murphy K, Liebman M, Baum sternier JH. Fever education: Does it reduce parent fever anxiety? *Pediatr Emerg Med* 2001 ; 17(1):47-51.
- 338.Ogbom CJ, Soulcn JL, De Angelis C. Hospitalization vs. outpatient treatment of young febrile infants: 10 year comparison *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149(1):94-97.
- 339.0gren JM. The inaccuracy of axillary temperatures measured with an electronic thermometer. *Am J Dis Child* 1990; 144(1): 109-11. (abstract)
- '40.0sinusi K, Njivam MN. Comparison of body temperatures taken at different sites and the reliability of axillary temperature in screening for fever. *Afr J Med Sci* 1997; 26(3-4): 163-66. (abstract)
- 341.Osman O, Brown D, Beattie T, Midgley P. Management of febrile children in a paediatric emergency department *Health Bull (Edinb)* 2002; 60(1):33-39. (abstract)
- 342.Pantell R, Naber M, Lamar R, Dias J. Fever in the first six months of life. *Clin Pediatr* 1980; 19:77-82.
- 343.Park JW. Fever without source in children. Recommendations for outpatient care in those up to 3. *Postgrad Med* 2000; 107(2):259-66.
- 344.Patterson RJ, Bisset G, Kirkis D, Vannes A. Chest radiographs in the evaluation of the febrile infant. *Am J Roentgenol* 1992; 159:333-35.
- 345.Paxton RD, Byington CL. An examination of the unintended consequences erf the rule-out sepsis evaluation: a parenteral perspective. *Clin Pediatr (Phila)* 2001; 40(2):71-77. (abstract)
- 346 Pazo CA, Martin A. Bacteriemia oculta [en linea] 2000 [accedido Diciembre 10, 2002] URL disponible en: <http://www.zona pedi atrica. com/monografi as/bacteriemiaocul ta. h tml>.
- 347.Perlstdn PR El recién nacido hipertérmico: en Behrman. Enfermedades dd Feto y dd Reden Nacido. Tomo 1. Edición ai español. La Habana: Editorial Científico-Técnica. 1985:341-42.
- 348.Pichichero ME, Todd JK. Detection of neonatal bacteremia *J Pediatr* 1979, 94:958-60. (abstract)
- 349.Porter RS, Wenger FG. Diagnosis and treatment of pediatric fever by caretakers. *J Emerg Med* 2000; 19(1): 1- 4. (abstract)
- 350.Póvoa P, Almeida E, Morara P, Fernandes A, Mealha R, Aragao A, et al. C-reactive protdn as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24:1052-56.
- 351 .Powell KR. Antimicrobial therapy for suspected sepsis in infants less than three months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11(2): 143-45.
- 352.Powell KR Evaluation and management of febrile infants younger than 60 days of age. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9(3): 153-55.
- 353.Powell KR. Fever Without Focus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson. Textbook erf" Pediatrics. Philadelphia, WB Saunders Co. 2000.
- 354.Preble J. The febrile child. *Aust J Rural Health* 1996; 4(4):221.25. (abstract)
- 355.Press S. Association of hyperpyrexia with serious disease in children. *Clin Pediatr (Phila)* 1994; 33(1): 19.
- 356.Prober C. No golden rules for managing fever in infants. *Patient Care* 2000; 1:69-91.
- 357.Pulliam PN, Attia MW, Cronan KM. C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics* 2001; 108(6): 1275-79.
- 358.Purcell K, Fergin J. Concurrent serious bacterial infections in 23% infants and children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:322-24.
- 359 Putto A, Ruuskanen O, Meurman O. Fever in respiratory virus infections *Am J Dis Child* 1986; 140: 1159-63.
- 360.Rapkin RR McCarthy PL. Blood cultures in the evaluation of young febrile child. *Pediatr Rev* 1990; 11(9):284-85.
- 361.Rcngoid S. Réévaluation of outpatients with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia (letter). *Pediatrics* 2001; 107(2):450.
- 362 Reyes Dominguez SB, Espinazo O, Aparicio J, Santos Garcia S. Epidemiología de la utilizadón por d recién nacido de la urgencia pediátrica. Diagnósticos más frecuentes al alta. Sintomas de infección como motivo de ingreso. Estudio prdminiar (Resumen de póster). *An Esp Pediatr* 2001; 54:195-254.
- 363 Riordan FA, Cant AJ. When to do a lumbar puncture. *Arch Dis Child* 2002; 87:235-37.

364. Rivas Sierra JA, Cárdenas Hallarte L, Pérez L, Acosa C, Jimenez L. Hipertermia maligna. Rev Cub Pediatr 1976; 48:589-95.
365. Roberts KB. A synopsis of the American Academy of Pediatrics' practice parameter on the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. Pediatr Rev 1999; 20(10):344-47.
366. Roberts KB. Management of young febrile infants. Am J Dis Child 1983; 137(12): 1143-44.
367. Roberts KB. The AAP practice parameter on urinary tract infections in febrile infants and young children. American Family Physician, October 15, 2000 (accedido Diciembre 10, 2002 en <http://www.aafp.org/afp/2000101/contents.html>).
368. Roberts KB. Urinary tract infections in young febrile infants. Is selective testing acceptable? (Editorial). Arch Pediatr Adolesc Med 2002; 156(1):6-7.
369. Robertson J. Management of the child with fever. Collegian 2002; 9(2):40-42.
370. Rocdli JD, John D, Baron MA. Urinary infection and febrile infants (letter). Pediatr Infect Dis J 1989; 8(11):806-07.
371. Roine I, Banfi A, Bosh O, et al. Serum C-reactive protein in childhood meningitis in countries with limited laboratory resources: a Chilean experience. Pediatr Infect Dis J 1991; 10:923-28.
372. Ronfam L, Vilarin JNA, Dragovich D, Bacalhau AF, Cattaneo A. Signs of severe bacterial infection in neonates. J Trop Pediatr 1999; 45(1):48-51.
373. Rosenberg DM, Maisels MJ. Chest radiographs in the evaluation of febrile infants under 3 months of age. Gettier. Clin Pediatr 2002; 41(1):67.
374. Rothrock SG, Green SM, Harper MB, Clrak MC, McIlmail DP, Bachur R. Parenteral vs oral antibiotics in the prevention of serious bacterial infections in children with *Streptococcus pneumoniae* occult bacteremia: a meta-analysis. Acad Emerg Med 1998; 5(6):599-606.
375. Rothrock SG, Green SM. Current management guidelines for the febrile child, [en linea] 2002 [accedido Noviembre 1, 2002] URL. disponible en: http://www.thrombosis-consult.com/articles/textbook/02_feverchild.htm.
376. Rothrock SG, Harper MB, Green SM, Clrak MC, Bachur R, McIlmail DP, et al. Do oral antibiotics prevent meningitis and serious bacterial infections in children with *Streptococcus pneumoniae* occult bacteremia? A meta-analysis. Pediatrics 1997; 99(3):438-44.
377. Rotstein R, Kassier M, Zeltser D, Maharskak N, Martdi T, Avitzour D, et al. Capillary and venous leukocyte adhesiveness/aggregation to differentiate between viral and bacterial infection. Infection 2002; 30(6):365-72.
378. Rowe AKL, Hamel MJ, Flanders WD, Doutizanga R, Ndovo J, Denning MS. Predictors of correct treatment of children with fever seen at outpatient health facilities in the Central African Republic. Am J Epidemiol 2000; 151(10): 1029-35.
379. Rowley AH, Wald ER. Incubation period necessary to detect bacteremia in neonates. Pediatr Infect Dis J 1986; 5:590-91.
380. Rozycski HJ, Stahl GE, Baumgart S. Impaired sensitivity of a single early leukocyte count in screening for neonatal sepsis. Pediatr Infect Dis J 1987; 6(5):440-42.
381. Ruiz B. Síndrome febril sin foco en el niño menor de 3 años, [en linea] 2003 [accedido Junio 19, 2003] URL disponible en: <http://www.svnp.es/Dowmen/Sinfoco.pdf>.
382. Ruiz Jiménez M, García-Zarza Martínez E, Garzón Gómez M, Olaharrieta Amai I, Fernández Ibieta M, Galera Peinado AP, y cols, estudio epidemiológico de la demanda asistencial en un servicio de urgencias pediátricas durante el periodo neonatal (Resumen de póster No. 540). An Esp Pediatr 2002; 56:164-69.
383. Sadovsky R. Managing fever without source in infants and children. Am Fam Physician 2001; 63(11):2259-76.
384. Sadow KB, Derr R, Teach SJ. Bacterial infections in infants 60 days and younger. Arch Pediatr Adolesc Med 1999; 153:611-14.
385. Sanchez JL, Walsh RF. Procedures in the evaluation of the febrile pediatric patient. Pediatr Ann 19%; 25(12):686-92
386. Santana Reyes C, García-Muñoz F, Reyes D, González G, Domínguez C, Domenech E. Role of cytokines (interleukin-1 p, 6, 8, tumour necrosis factor- α , and soluble receptor of interleukin-2) and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. Acta Paediatr 2003; 92:221-27.
387. Santurio Gil AM, Dueñas Cíome E, Porto Rodríguez S y cols. La infección adquirida intraútero por mecanismo ascendente Rev Cub Pediatr 1980; 52:483-97.
388. Savcy A, Fleuret J, Salle BL. An analysis of the microbial flora of premature neonates. J Infect 1992; 21:275-89.

389. Scales WE. Structure and function of interleukin-1. In *Citokines in Health and Disease*. Ed. Marcel Dekker Inc. New York. 1992: 15-26.
390. Schlager IA, Lohr JA. Urinary tract infection in outpatient febrile infants and children younger than 5 years of age. *Pediatr Ann* 1993; 22:505-09.
391. Schmitt tiD. Fever in childhood. *Pediatrics* 1984; 74(5 Spill 2):929-36.
392. Schreiber R. Acute fever in the infant and young child. Every age group requires a different approach! *MMW Fortschr Med* 2002; 144(12):43-45.
393. Schriger DL, Baraff LJ, Buller K, Shendrikar MA, Nagda S, Lin E, et al. Implementation of clinical guidelines via a computer charting system: Effect on the care of febrile children less than three years of age. *JAMIA* 2000; 7:186-95.
394. Schriger DL. Clinical guidelines in the setting of incomplete evidence (commentaries). *Pediatrics* 1997; 100(1): 136.
395. Schriger DL. Management of the young febrile child. Clinical guidelines in the setting of incomplete evidence. *Pediatrics* 1997; 100(1): 136.
396. Schutzman SA, Petrycki S, Fleisher GR. Bacteremia with otitis media. *Pediatrics* 1991; 87(1):48-53.
397. Schwartz N, Guendelman S, English P. Thermometer use among Mexican immigrant mothers in California. *Soc Sci Med* 1997; 45(9): 1315-23.
398. Schweich PJ, Smith KM, Dowd MD, Walkley EL. Pediatric emergency medicine practice patterns: a comparison of pediatric and general emergency physicians. *Pediatr Emerg Care* 1998; 14(2):89-98.
399. Sehabiaque G, Bello O. Fiebre sin foco. *Arch Pediatr Urug* 2001; 72(S):S60-S61.
400. Sehgal A, Dubey NK, Jyothi MC, Jain S. Comparison of tympanic and rectal temperature in febrile patients. *Indian J Pediatr* 2002; 69(4): 305-08.
401. Sehic E, Blatteis CM. Blockade of lipopolysaccharide-induced fever by subdiaphragmatic vagotomy in guinea pigs. *Brain Res* 1998; 726:160-66.
402. Selbst SM. Malapraxis en la emergencia pediátrica: Error en el diagnóstico de meningitis y meningoococemia/bacteriemia. *Arch Pediatr Urug* 2001; 72(S):S26-S33.
403. Shah A, Unger E, Bain MD, Bruce R, Bodkin J, Ginnett J, et al. Cytokine and adhesion molecule expression in primary human endothelial cells stimulated with fever-range hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2002; 18(6):534-51.
404. Shah SS, Alpem ER, Zwerling L, McGowan KL, Bell LM. Risk of bacteremia in young children with pneumonia treated as outpatients. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157(4):389-92.
405. Shanef GQ, Hoecker C, Silva PD. Effects of a pediatric emergency department febrile infant protocol on time to antibiotic therapy. *J Emerg Med* 2001; 21(1): 1-6.
406. Sharma V, Dowd D, Slaughter AJ, Simon SD. Effect of rapid diagnosis of influenza virus type A on the emergency department management of febrile infants and toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:41- 43.
407. Shaw KN, Gorelick M, McGowan KL, Yaksco NM, Schwartz JS. Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. *Pediatrics* 1998; 102(2): 1-5.
408. Siberry GK, Diener-West M, Schappell E, Karron RA. Comparison of temple temperatures with rectal temperatures in children under two years of age. *Clin Pediatr (Phila)* 2002; 41(6):405-14.
409. Singer JI, Vest J, Prints A. Occult bacteremia and septicemia in the febrile child younger than two years. *Emerg Med Clin North Am* 1995; 13(2):381-416.
410. Slater M, Krug SE. Evaluation of the infant with fever without source: an evidence based approach. *Emerg Med Clin North Am* 1999; 17(1):97-126.
411. Smolkin V, Koren A, Raz R, Colodner R, Sakran W, Halevy R. Procalcitonin as a marker of acute pyelonephritis in infants and children. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 409-12.
412. Sokol RR, Rohlf FJ. Biometry. New York: W.M.Freeman, 1995:734-36.
413. Sonit Rubio JA, Muñoz Sáez M. La bacteriemia oculta, per se, no es una forma de enfermedad invasiva (carta). *An Pediatr* 2003; 58:502-10.
414. Soto J, Sacristán JA, Alsar MJ. Fiebre de origen farmacológico. *Med Clin* 1993; 100:510-13.
415. Srivaths PR, Rath B, Prakash SK, Taludkar B. Usefulness of screening febrile infants for urinary tract infection. *Indian Pediatr* 1996; 33(3):218-20.(abstract)
416. St. Jacques DM, Barton LL, Rhoe KH. Bacteremia and urinary tract infection in young febrile children with bronchiolitis (letter). *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 152:819-20.
417. Starit RT, Kelly KJ, Kurup VP. Tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , and interleukin-6 levels in febrile, young children with and without occult bacteremia. *Pediatrics* 1999; 104(6): 1321-26.

- 418 Steiner AA, Li S, Llanos-G J, Blatteis CM. Differential inhibition by mimesulide of the early and late phases of intravenous-and intracerebroventricular-LPS-induced fever in guinea pigs. *Neuroimmunomodulation* 2001; 9:263-75.
419. Steverberg EW, Bleeker SE, Moll HA, Grobbee DE, Mexms KG. Internal and external validation of predictive models: a simulation study of bias and precision in small samples. *J Clin Epidemiol* 2003; 56(5):441-47. (abstract)
420. Straface RT. El niño febril de 1 a 24 meses de edad. *Arch Argent Pediatr* 2001; 99(6): 1-18.
421. Takata G. Fever without source of infection in children under 3 years of age. En: McGlynn EA, Damberg CL, Kerr EA, Schuster MA (Eds). *Quality of Care for Children and Adolescents: A Review of Selected Clinical Conditions and Quality Indicators: RAND Health Publications*, [en línea] 2000 [accedido Diciembre 10, 2002] URL disponible en: http://rand.org/publications/MR/MR_1283/mr_1283.ch_12.pdf.
422. Takayama JI, Teng W, Uyemoto, Newman TB, Pantell RIL. Body temperature of newborns: what is normal? *Clin Pediatr (Phila)* 2000; 39(9):503-10.
- 423.1 al Y, Even L, Kugelman A, Hardoff D, Srugo I, Jaffe M. The clinical significance of rigors in febrile children. *Eur J Pediatr* 1997; 156:457-59.
424. Taylor JA, Del-Beccaro M, Done S, Winters W. Establishing clinically relevant standards for tachypnea in febrile children younger than 2 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149(3):283-87. (abstract)
425. Teach SJ, Fleisher GR, and the Occult Bacteremia Study Group. Duration of fever and its relationship to bacteremia in febrile outpatients three to 36 months old. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13(5):317-19.
426. Teach SJ, Fleisher GR. Duration of fever and its relationship to bacteremia in febrile outpatients three to 36 months old. The Occult Bacteremia Study Group. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13(5):317-19.
427. Teach SJ, Fleisher GR. Efficacy of an observation scale in detecting bacteremia in febrile children three to thirty-six months of age, treated as outpatients. Occult Bacteremia Study Group. *J Pediatr* 1995; 126(6):877-81.
428. Tede DW, Marshall R, Klein JO. Bacteremia in suspected in children. *Clin Pediatr N Amer* 1979; 4:773-84.
429. Tessin I, Trollfors B, Thiringer K. Incidence and etiology of neonatal septicemia and meningitis in Western Sweden 1975-1986. *Ada Paediatr Scan* 1990, 79:1023-30.
430. The WHO Young Infants Study Group. Clinical predictors of serious bacterial infections in young infants in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(10):S23-S31.
431. The Children's Hospital at Westmead. Fever and severe infections [en línea] 2001 [accedido Junio 20, 2003] URL disponible en: http://www.chw.edu.au/prof7/handbook/set_11.htm.
432. Thompson Chagoyán OC, López Fuentes G, Maldonado W, Villagómez Salcedo E, Sepulveda Vildósola AC, Alonso Vázquez F. Fiebre en el recién nacido durante su estancia en el alojamiento conjunto Bol Med Hosp. *Infant Mex* 1999; 56(11):595-600.
433. Torres J, Rodríguez G. Value of performing a chest radiograph in patients with diagnosis of "clinical sepsis". *Bol Asoc Med PR* 1995; 83(3-4):42-45. (abstract)
434. Tsung JW, Garra GP, Cunningham SJ, Crain EF. The lack of accuracy of the leukocyte count in the diagnosis of serious bacterial illness in febrile infants less than 60 days old. (abstract). *Acad Emerg Med* 2002; 9(5):517.
435. Turner D, Leibovitz E, Aran A, Piglansky L, Raiz S, Leiberman A, et al. Acute otitis in infants younger than two months of age: microbiology, clinical presentation and therapeutic approach. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(7):669-74.
436. Turner GM, Cexilthard MG. Fever can cause pyuria in children. *Brit Med J* 1995; 311(7010):924.
437. Ulukol B, Kóksal Y, Cin S. Assessment of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen and nimesulide in children with upper respiratory tract infections. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55:615-18.
438. Urbach J, Rotstein R, Fusman R, Zeltser I, Shapira I, Branski D, et al. Reduced acute phase response to differentiate between viral and bacterial infections in children. *Pediatr Pathol Mol Med* 2002; 21:557-67.
439. Vázquez JJ, Elmore-Mcegan M, Morley D. Comparing liquid crystal thermometer reading and mercury thermometer reading of infants and children in a traditional African setting. Implications for community-based health. *Trop Geogr Med* 1995; 47(3): 130-33. (abstract)
440. Vexler S, Srinivasan G, Lilien LD, Yeh TF, Pildes RS. Fever in full-term newborns in the first four days of life. *Pediatrics* 1982; 69(1):40-4. (abstract)
441. Wake M, Hesketh K, Lucas J. Teething and tooth eruption in infants: a cohort study. *Pediatrics* 2000; 106(6): 1374-79.
442. Walai AL, Phiri AJ, Ciraham SM, Meriyeux EM, Molyneux ME. Bacteremia in febrile Malawian children: clinical and microbiologic features. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(4):312-18.

443. Waltzman ML, Harper M. Financial and clinical impact of false-positive blood culture results. *Clin Infect Dis* 2001; 33:296-99.
444. Wasserman GM, White CB. Evaluation of the necessity for hospitalization of febrile infants less than three months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9(3): 163-69.
445. Watts R, Robertson J, Thomas G. The nursing management of fever in children. A systematic review. Australia: The Joanna Briggs Institute 2001:20-30.
446. Weber MW, Heman J, Jaffar S, Usen S, Oparaugo A, Omosigho S, et al Clinical predictors of bacterial meningitis in infants and young children in the Gambia. *Trop Med Internat Health* 2002; 7(9):722-31.
447. Weisman LE, Stoll BJ, Cruess DF, Hall RT, Merenstein GB, Hemming YG, et al. Early-onset group B streptococcal sepsis. A current assessment. *J Pediatr* 1992; 121:428-33.
448. Weisse ME, Reagen MS, Boule L, France N. Axillary vs. rectal temperatures in ambulatory and hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:541.
449. Whyley K, Murray M, Morley C. Diagnosing fever by touch: Observational study. *Br Med J* 1998; 317(7154):321.
450. Wilson D. Assessing and managing the febrile child. *Nurse Pract* 1995; 20(11 Pt. 1):59-60, 68-74. (abstract)
451. Wiswell TE, Hachey WE. Multiple site blood culture in the initial evaluation for neonatal sepsis during the first week of life. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:365-69.
452. Wittier RR, Cain KK, Bass JW. A survey about management of febrile children without source by primary care physicians. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(4):271-77
453. Wong A, Sibbald A, Ferrero F, Plager M, Escobar AM, Campos S, et al. Antipyretic effects of dipyrone versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin Pediatr* 2001; 40:313-24.
454. Wright PF, Thompson J, McKee KT, et al. Pattern of illness in the highly febrile young child: epidemiologic, clinical and laboratory correlates. *Pediatrics* 1981; 67(5):694-700. (abstract)
455. Yamamoto LG. Application of informed consent principles in the emergency department evaluation of febrile children at risk for occult bacteremia. *Hawaii Med J* 1997; 56(11):313-17, 320-22.
456. Yamamoto LG. Revising the decision analysis for febrile children at risk for occult bacteremia in a future era of widespread pneumococcal immunization.
457. Young PC. Making the "Rochester" criteria look good! (letter). *Pediatrics* 1995; 95(4):619-20.
458. Young PC. The management of febrile infants by primary-care pediatricians in Utah: Comparison with published practice guidelines. *Pediatrics* 1995; 95(5):623-27.
459. Yuen SF, Ng FN, So LY. Evaluation of the accuracy of leukocyte esterase testing to detect pyuria in young febrile children: prospective study. *HKMJ* 2001; 7(1):5-8.
460. Zachariassen G, Juvonen P. Neonatal dehydration (dehydration fever) in newborn infants. *Ugeskr Laeger* 2002; 164(42):4930-34.
461. Zengeya ST, Blumenthal I. Modern electronic and chemical thermometer used in the axilla are inaccurate. *Eur J Pediatr* 1966; 155(12): 1005-08. (abstract)
462. Zerr DM, Del Beccaro MA, Cumming P. Predictors of physician compliance with a published guideline on management of febrile infants. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(3):232-38.
463. Zukin DD, Hoffman JR, Cleveland RH, Kushner DC, Herman TE. Correlation of pulmonary signs and symptoms with chest radiographs in the pediatric age group. *Am Emerg Med* 1986; 15(7):792-96.