# Fiebre sin foco infeccioso aparente en niños de 0 a 90 días de edad en el servicio de urgencias de pediatría: causas y evolución

Myr. M.C. Jesús Ortega-Arroyo,\* Myr. M.C. Francisco Ruiz-Razo,\*\*
Tte. Cor. M.C. Melchor Sánchez-Mendiola\*\*\*

Hospital Central Militar. Ciudad de México

RESUMEN. Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal y descriptivo en 62 niños menores de tres meses de edad con fiebre sin foco de localización, atendidos en el Departamento de urgencias de pediatría. Se les hizo evaluación de sepsis completa y se inició tratamiento antimicrobiano, se evaluaron con criterios clínicos y de laboratorio (Rochester) para riesgo de infección bacteriana grave. El diagnóstico de infección viral fue por exclusión. De los pacientes estudiados 30 (48%) fueron niños y 32 (52%) niñas, con promedio de edad de 44.7 ± 26.7 días; se presentó infección viral en 50 (81%) casos y en 12 (19%) infección bacteriana. Tuvieron bacteremia 6 (9.5%), infección de vías urinarias 5 (8%) y uno (1.5%) meningitis. No hubo diferencia estadística con lo reportado en la literatura. Reunieron criterios de Rochester con valor predictivo negativo para infección bacteriana grave 15 pacientes (80%); hubo asociación entre aspecto tóxico y determinación de proteína «C» reactiva con cultivos positivos con valor predictivo negativo para infección bacteriana grave en el 94%. En conclusión los pacientes que ingresan al servicio de urgencias de pediatría con fiebre sin foco de localización aparente, tienen una probabilidad de infección bacteriana grave del 19% (9.3% al 29%) y del 81% (71% al 91%) de infección viral.

Palabras clave: fiebre, bacteremia, infección, pediatría.

SUMMARY. A prospective and descriptive trial of 62 infants less than three months of age with fever and without specific symptoms was carried out at our Pediatric Emergency Department. A complete sepsis work-up and intravenous antimicrobial therapy was started. Clinical and laboratory criteria (Rochester) were evaluated for the risk of severe bacterial infection. The diagnosis of viral infection was by exclusion. Patients were 30 (48%) male and 32 (52%) female, the average age was  $44.7 \pm 26.7$  days. Patients had viral infection in 50 (81%) cases and bacterial infections in 12 (19%). Six had bacteremia (9.5%), 5 urinary tract infection (8%), and one (1.5%) meningitis. The outcome was similar to other published studies. Fifteen patients had Rochester's criteria with negative predictive value for severe bacterial infection (80%). Relationship between bacterial toxicity and reactive C-protein, positive cultures and negative predictive value for severe bacterial infection ocurred in 94% of the cases. In conclusion probabilities for babies admitted because of fever, for severe bacterial infection are 19% (9.3 to 29%) and 81% (71 to 91%) for viral infection.

Key words: fever, bacteremia, infection, pediatrics.

Correspondencia:

Tte. Cor. M.C. Melchor Sánchez Mendiola. Hospital Central Militar A.P. 35-561 México, D.F. 11649 Tel. 55 57 48 80, Fax. 55 57 97 43 E-mail:mmendiola@spin.com.mx Fiebre sin foco de localización infecciosa aparente, es un cuadro agudo en el cual la etiología no está determinada a pesar de una exploración física y de una historia clínica detallada. Entendemos como infección bacteriana grave (IBG) a la que sufre un paciente con cultivo positivo en sangre, con meningitis, sepsis, infección articular o del hueso de las vías urinarias, neumonía o enteritis.<sup>3</sup>

Los pacientes menores de tres meses de vida incluyendo a los neonatos tienen una capacidad deficiente para contrarrestar la infección; esto es debido a varias deficiencias de su sistema inmunológico. Los niños de 0 a 90 días de edad con fiebre, son considerados con mayor riesgo para desa-

<sup>\*</sup> Residente de 3o. año de Pediatría. Escuela Militar de Graduados de Sanidad.

<sup>\*\*</sup> Neumólogo Pediatra adscrito a la Unidad de Terapia Intensiva de Pediatría del Hospital Central Militar.

<sup>\*\*\*</sup> Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación, Hospital Central Militar.

rrollar IBG; se estima que un lactante de 3 meses o menos que presente fiebre, tiene entre 15 y 20% de posibilidades de sufrir infección bacteriana grave.<sup>2-7,11</sup>

La apariencia tóxica o mal aspecto concuerda con la apariencia clínica de sepsis, (letargia, datos de pobre perfusión, hipoventilación marcada o cianosis) entendiendo por letargia el nivel de conciencia caracterizado por pobre o nula apertura de ojos al tacto, falla en la identificación de sus padres, pobre interacción con personas u objetos que lo rodean. 1.3.25

Se han utilizado como predictores de bacteremia la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la determinación de proteína C reactiva (PCR). La PCR en la fase aguda se sintetiza en el hígado como respuesta a las citocinas inflamatorias y puede aumentar su valor más de 1000 veces durante la respuesta a una gran variedad de procesos inflamatorios y de necrosis tisular como son la infección bacteriana, el reumatismo agudo, el infarto agudo del miocardio y la tuberculosis pulmonar. Dada su breve vida media de 19 horas se puede esperar que los valores disminuyan con bastante rapidez una vez conseguida la eliminación del estímulo microbiano. 12.16.18.26

Existen varias conductas para el tratamiento de los pacientes menores de 3 meses que ingresan a los servicios de urgencias con fiebre y sin foco aparente de localización, se presenta mayor variación si se trata de un hospital universitario. 8,9,11,27 La política de muchos centros hospitalarios es de ingresarlos con toma de estudios de laboratorio para sepsis, incluyendo punción lumbar e inicio de antibioticoterapia en forma empírica en espera del resultado de los cultivos.

Otra conducta es el manejo de los pacientes en forma ambulatoria, siempre y cuando reúnan ciertos requisitos como vivir cerca del hospital y ser considerados como pacientes con bajo riesgo de IBG, éstos son tratados con ceftriaxona intramuscular y revaloración en 24 horas. 1-3.7.17.22.23.29

Se han tomado en cuenta varios criterios para clasificar a los casos con bajo riesgo para desarrollar infección bacteriana grave, como los criterios de Rochester que incluyen antecedentes perinatales, datos de la exploración física y resultados de laboratorio, los cuales fueron utilizados en el servicio de urgencias de pediatría del Memorial Hospital en Rochester NY, incluyendo a varios niños en un estudio prospectivo en donde si reunían estos criterios se clasificaba como de bajo riesgo para desarrollar infección bacteriana grave y si alguno de los requisitos no era cumplido se clasificaba como de alto riesgo para infección bacteriana grave. 2.3.7,15,16,20,21,30

Criterios de Rochester. 1) Niño con apariencia general buena. 2) Niño previamente sano: recién nacido de término (≥ 37 semanas de gestación, sin tratamiento antibiótico perinatal, sin tratamiento para hiperbilirrubinemia, sin tratamiento antimicrobiano a su ingreso, no hospitalizado previamente, sin daño neurológico, sin hospitalización de la madre durante la gestación y sin datos de padecimiento crónico.

 Niño sin evidencia de infección en piel, tejido blando, hueso, articulación u oído. 4) Con valores de laboratorio de: cuenta total de leucocitos de 5.0 a 15.0 X 10 a la 9 (5000 a 15,000/mm³), cuenta absoluta de bandas  $\leq$  1.5 X 10 a la 9 ( $\leq$  1500/mm³), sedimento urinario  $\leq$  10 leucocitos/campo y frotis de heces  $\leq$  5 leucocitos si hubiera diarrea.

Baker y colaboradores, en un estudio realizado en el Children's Hospital de Philadelphia, encontraron en la población de 747 pacientes con fiebre sin foco de localización aparente como diagnósticos principales a un síndrome viral en aproximadamente 90% y con infección bacteriana grave 9-10%, de las cuales se encontró infección de las vías urinarias en 24 pacientes, con predominio de E. coli como germen causal seguido de Enterococcus y Klebsiella, bacteremia en 19 pacientes con predominio de Streptococcus del grupo B, H. influenzae tipo b y Streptococcus pneumoniae, 13 pacientes con gastroenteritis y 9 con meningitis con predominio de H. influenzae y Streptococcus del grupo B. Los pacientes que presentaron cultivos positivos en sangre para Staphylococcus epidermidis fueron considerados como contaminación, y el diagnóstico de síndrome viral fue realizado por exclusión, reportaron sensibilidad del 92% para los criterios de bajo riesgo para infección bacteriana grave y un valor predictivo negativo del 98%.

# Material y métodos

Se estudiaron a todos lo pacientes de 0 a 90 días de edad que ingresaron al servicio de urgencias de pediatría del Hospital Central Militar, en el periodo comprendido del 1º de agosto de 1997 al 31 de marzo de 1998, a los cuales se les detectó la temperatura en forma rectal siendo ésta igual o mayor a 38 °C, y que a la exploración física detallada y una historia clínica minuciosa no se detectó foco de infección aparente.

Fueron incluidos en el estudio todos los niños de 90 días de edad o menores previamente sanos, que habían recibido tratamiento previo con sintomáticos y/o antibióticos y aquéllos con antecedente de fiebre detectada por la madre mediante termómetro. Fueron excluidos del estudio a los niños que nacieron en este nosocomio, permanecieron hospitalizados y con fiebre en este periodo de edad, a los que en sus primeras 48 horas posteriores a la aplicación de la vacuna DPT, a aquéllos con foco de infección localizada en el momento de su ingreso al Servicio de Urgencias de Pediatría y a aquéllos con estado de choque séptico.

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, descriptivo en el Servicio de Urgencias de Pediatría del Hospital Central Militar. A su ingreso fueron valorados por el residente de pediatría de 3er. año de guardia (3 residentes) quien realizó una historia clínica completa, se tomaron signos vitales a todos los pacientes y la saturación de oxígeno (mediante oximetría de pulso), se tomó muestra sanguínea mediante punción de vena periférica para biometría hemática completa con cuenta diferencial de leucocitos y plaquetas la cual se realizó en el laboratorio de urgencias mediante Coulter counter Mod. junior.

VSG mediante la utilización de capilar heparinizado previamente (Coulter), realizándose la determinación después de una hora de tomada la muestra, midiendo la sedimentación en milímetros, con una cinta métrica.

PCR mediante reactivo látex de poliestireno sensibilizadas con IgG monoclonales anti-PCR, con el reactivo LA-TEST (PCR SLIDE) siendo este un método cualitativo, antes de cada determinación se verifica con suero control, se colocan en la laminilla  $40 \,\mu l$  de suero examen y  $40 \,\mu l$  de látex, se agita vigorosamente y se lee a los 2 minutos, de acuerdo a la aglutinación se determina en +, considerando en nuestro estudio como PCR positiva el reporte de (+++ y ++++).

Examen general de orina y urocultivo con técnica aséptica mediante colocación de sonda vesical del número 8 french, previa asepsia y antisepsia con jabón quirúrgico y benzalconio.

Hemocultivo con el paciente en decúbito dorsal se realizó asepsia y antisepsia de la extremidad superior con yodo-povidona, alcohol y vestido quirúrgico, puncionando la arteria radial o la cubital colocando la muestra sanguínea en un frasco para hemocultivo pediátrico (Pedit/bacter, aerobic culture bottle-Organon Técnica Bacter/ Aler) el cual se incubó durante 72 horas si no presentó desarrollo bacteriano se reportó como negativo y si existió crecimiento bacteriano se resembró en agar chocolate, agar sangre y Tayer Martin.

Coprocultivo en pacientes que presentaban diarrea, sembrándose éstos en medios de cultivo para aerobios.

Líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante punción lumbar con el paciente en posición sedente y con previa asepsia y antisepsia mediante yodo povidona, alcohol y vestido quirúrgico, se realizó punción en el espacio intervertebral L3-L4, obteniendo LCR para citoquímica, coaglutinación, gram y cultivo.

Se tomó radiografía del tórax la cual fue interpretada por un radiólogo. Se inició tratamiento con ampicilina (100 mg/k/día) cada 8 horas y amikacina (15 mg/k/día) cada 24 horas, en espera del reporte preliminar de los cultivos y fueron evaluados con los criterios de Rochester para bajo riesgo de infección bacteriana grave, la evaluación y los resultados fueron registrados en una hoja para recolección de datos, todos los pacientes estudiados se hospitalizaron para control de su sintomatología siendo egresados posterior al reporte de cultivos quienes tuvieron reporte negativo a gérmenes, con cita en la consulta externa de pediatría.

El diagnóstico de infección viral fue hecho mediante exclusión al no encontrar germen aislado en los cultivos al igual que en los estudios de Baraff y colaboradores, Jaskiewicz y Crain.

El análisis estadístico se realizó mediante bioestadística descriptiva e inferencial, con medidas de resumen (de tendencia central, dispersión) y prueba de hipótesis con el método Z y Chi cuadrada con corrección de Yates.

Durante los 8 meses de estudio se impartieron 15,632 consultas en el Servicio de Urgencias de Pediatría de las cuales 3,715 se hospitalizaron, se estudiaron 62 pacientes de 0 a 90 días de vida con fiebre sin foco de localización

Cuadro 1. Niños con fiebre sin foco de localización que ingresaron a Urgencias de Pediatría de acuerdo al resultado de cultivo positivo a infección.

Hospital Central Militar agosto 1997- marzo 1998.

Tipo de infección	Número de pacientes	%
Viral	50	81.0
Bacteremia	6	9.5
Infección de vías urinarias	5	8.0
Meningitis	1	1.5
Total	62	100

Fuente: Hoja de recolección de datos.

aparente, lo que nos da una incidencia de esta entidad del 1.6%; de estos pacientes existió un predominio del sexo femenino, siendo 32 (52%) y 30 del masculino (48%), con un promedio de edad de  $44.7 \pm 26.7$  días, siendo neonatos 28 (45.1%) y lactantes menores 34 (54.8%).

# Resultados

Se encontró infección viral en 50 pacientes (81%) y 12 (19%) presentaron infección bacteriana, con cultivos positivos en sangre de 6 (9.5%), infección de vías urinarias 5 (8%) y meningitis 1 (1.5%), (Cuadro 1), se aislaron 13 gérmenes siendo los más frecuentes E. coli<sup>3</sup> S. hominis,<sup>3</sup> y Streptococcus pneumoniae,1 (Cuadro 2). No hubo diferencia estadísticamente significativa con lo reportado en la literatura, 15 pacientes reunieron los criterios de Rochester, con un valor predictivo negativo del 80% para infección bacteriana grave (Cuadro 3), no hubo asociación con la presentación de los criterios de Rochester y los cultivos negativos, así como con leucocitosis y cultivos positivos con un valor predictivo negativo del 81%, a los pacientes con cultivos negativos y con buena apariencia clínica se les suspendió el antibiótico a los 3 días de estancia y se egresaron, el promedio de días de estancia hospitalaria fue de 5.4 ± 5.1 días.

Los índices hematológicos de sepsis fueron poco sensibles (25%) y con alta especificidad (100%), con valor predictivo negativo para infección bacteriana grave del 77%.

Se presentó asociación entre aspecto tóxico e infección bacteriana grave, con sensibilidad del 75%, especificidad del 68% y un valor predictivo negativo del 92% (Cuadro 4). También hubo asociación entre proteína C reactiva e infección bacteriana grave con sensibilidad del 83%, especificidad del 80% y valor predictivo negativo del 94% (Cuadro 5).

Reingresaron 4 pacientes a los cuales no se detectó cultivo positivo para infección bacteriana.

De los 62 pacientes estudiados, 12 cultivaron Staphylococus epidermidis en sangre, con buena evolución, buen aspecto, considerándose contaminación por los hallazgos clínicos y de laboratorio por tanto se les suspendió el tratamiento, antibiótico a las 72 horas y se egresaron sin medicamentos, para confirmar su revisión en la consulta externa.

Un paciente con cultivo positivo para E. coli en orina presentó artritis séptica de rodilla derecha con buena evolución.

Cuadro 2. Gérmenes detectados por medio de cultivo en los pacientes con fiebre sin foco de localización aparente. Hospital Central Militar, agosto 1997-marzo 1998.

Cultivo	Germen	Número	
Orina**	<b>K</b> lebsiella	1	
	pneumoniae		
Orina**	Escherichia coli	3	
Orina	Kluyvera ascorbata	1	
Orina	Enterobacter aerogenes	1	
Sangre**	Micrococo sp.	1	
Sangre	Staphylococcus haemoliticus	1	
Sangre	Staphylococcus hominis	3	
Sangre	Streptococcus viridans	1	
Sangre	Staphylococcus aureus	1	
Sangre	Enterobacter feacalis	1	
Líquido cefalorraquídeo y	Streptococcus pneumoniae	1	
sangre Total	Infección bacteriana	15	

<sup>\*</sup> Los pacientes con cultivos negativos se consideraron como cor infección viral (50 pacientes).

Cuadro 3. Número de pacientes con fiebre sin foco de localización aparente, con riesgo para infección bacteriana grave de acuerdo a cultivos positivos. Hospital Central Militar. Agosto 1997-marzo 1998.

Riesgo para infección bacteriana grave	Cultivos positivos	Cultivos negativos	Total
Alto	9	38	47
Bajo Total	3 12	12 50	$\begin{array}{c} 15 \\ 62 \end{array}$

Sensibilidad: 75%. Especificidad: 24%.

Valor predictivo negativo: 80%. Fuente: hoja de recolección de datos.

Cuadro 4. Asociación entre aspecto tóxico de pacientes con fiebre sin foco de localización aparente y cultivos positivos para infección.

Hospital Central Militar, agosto 1997-marzo 1998.

Aspecto	Cultivo positivo	Cultivo negativo	Total
Tóxico	9	16	25
Normal	3	34	37
Total	12	50	62

Sensibilidad: 75%. Especificidad: 68%.

Valor predictivo negativo: 92%. Fuente: hoja de recolección de datos.

Cuadro 5. Asociación entre determinación de proteína C reactiva y cultivos positivos para infección, en niños con fiebre sin foco de localización aparente. Hospital Central Militar, agosto 1997-marzo 1998.

Proteína C reactiva	Cultivo positivo	Cultivo negativo	Total
Positiva*	10	18	28
Negativa	2	32	34
Total	12	40	62

<sup>\*</sup> Se consideró positiva con (+++ o ++++).

Sensibilidad: 83%.

Especificidad: 80%.

Valor predictivo negativo: 94%. Fuente: hoja de recolección de datos.

Un paciente con cultivo positivo a *E. coli* en orina presentó en USG renal dilatación del sistema colector, reportándose el urograma excretor sin alteraciones, por lo que se egresó y se continuó estudio de vías urinarias como externo. Tres punciones lumbares fueron traumáticas, sin complicaciones posteriores. No se presentaron defunciones.

## Discusión

La fiebre sin foco aparente de localización infecciosa evidente sigue siendo un reto para los médicos en los servicios de urgencias. Crain y colaboradores reportan una incidencia de fiebre sin foco de localización aparente de 3.1% de 5,636 admisiones durante los 24 meses de estudio, por lo que no es comparable con los resultados obtenidos por nuestra población siendo de 1.6% de 3,715 encames en un lapso de 8 meses, esto nos muestra el comportamiento del padecimiento en estudio en nuestra población y se sugiere realizar un protocolo de estudio con mayor duración, con 12 meses de estudio como mínimo para poder ampliar nuestros resultados.

La literatura reporta ligero predominio del sexo masculino con tendencia al 50%, contrario a lo encontrado en nuestra población que reporta ligero predominio del sexo femenino aunque por no presentar sesgo amplio se considera sin diferencia estadística. El promedio de edad hallado en nuestro estudio fue de 44.7 días con desviación estándar amplia de 27, con predominio de los lactantes al igual que lo reportado en la literatura.

No hubo diferencia estadísticamente significativa con lo reportado en la literatura con respecto a la infección viral en la que encontramos 81% e infección bacteriana del 19%, incluyendo bacteremia con 9.5%, infección urinaria 8% y meningitis 1.5%, considerando como explicación de la muestra en número mayor de pacientes con infección bacteriana aunque no significativa estadísticamente, al estado nutricional de nuestra población y en segundo término a una muestra de estudio pequeña aunada a la manipulación de diferentes personas para procesar las muestras.

Crain y colaboradores<sup>14</sup> reportan en un estudio en pacientes de 8 semanas, una muestra de 442 pacientes, con in-

<sup>\*\*</sup> Un paciente presentó 2 gérmenes en orina (+ 100,000 colonias) y uno en sangre.

<sup>\*\*\*</sup> Un paciente presentó un germen en orina y uno en sangre Fuente: hoja de recolección de datos.

fección del tracto urinario a 33 pacientes (7.5%), con predominio de la *E. coli* como germen más frecuente, seguido de *Klebsiella pneumoniae*. Con lo anterior podemos concluir que no existe diferencia estadísticamente significativa con nuestros resultados de 5 (8%) pacientes con infección de vías urinarias con predominio de *E. coli* en 3 de ellos, siendo más afectados los pacientes del sexo masculino 4 (80%) y uno del sexo femenino (20%).

Los gérmenes causantes de bacteremia en nuestros pacientes fueron Streptococcus hominis y Streptococcus alfa hemolíticos (Streptococcus pneumoniae y viridans) seguido de enterobacterias, contrario a lo reportado por Baker y colaboradores,<sup>2</sup> considerando como germen predominante al Streptococcus del grupo b, H. influenzae y Streptococcus pneumoniae. No se aisló germen en las muestras de heces en nuestro estudio.

En neuroinfección se reportó como germen causal de nuestro paciente al *Streptococcus* del grupo alfa hemolítico (*Streptococcus pneumoniae*) contrario a lo reportado en la literatura, puesto que se considera que el germen más frecuente es el *H. influenzae*.

Quince pacientes reunieron los criterios de Rochester para bajo riesgo de infección bacteriana grave con sensibilidad de 75%, especificidad del 24% y valor predictivo negativo del 80%, por lo tanto no hay diferencia estadísticamente significativa con lo reportado por Dagan y colaboradores<sup>15</sup> con un valor predictivo negativo del 99.3%. Baker reporta sensibilidad de 92% y valor predictivo negativo de 98%, considerando a los criterios de Rochester como adecuados para detectar pacientes con bajo riesgo de infección bacteriana grave además de otros métodos diagnósticos como lo es la determinación de proteína C reactiva de fase aguda que se podrá determinar a los pacientes con bajo riesgo de infección bacteriana y decidir el manejo ambulatorio o conservador de los mismos.

No hubo asociación entre leucocitosis y la presencia de cultivos positivos para infección bacteriana encontrando en nuestros pacientes sensibilidad del 33.3% con especificidad del 70% y valor predictivo negativo para infección bacteriana que fue de 81% sin existir diferencia con lo reportado por la literatura. Los índices hematológicos para sepsis reportados por Rodwell,²8 presentaron alta sensibilidad (96%) y especificidad de 71% con valor predictivo negativo para infección bacteriana del 99%, en comparación con lo encontrado en nuestro estudio con sensibilidad del 25% y especificidad del 100% con valor predictivo negativo del 77%, esto lo podemos explicar por ser una muestra pequeña de neonatos.

Da Silva y colaboradores en un estudio encontraron que la PCR tanto en determinación cuantitativa así como cualitativa, presenta una mayor sensibilidad (92%) y valor predictivo negativo (95%), en comparación con la cuenta total de leucocitos (sensibilidad 58%, valor predictivo negativo 88%) y los índices hematológicos de sepsis (58% y 87%); en nuestros resultados los índices hematológicos para sepsis presentaron una sensibilidad del 25% y un valor predictivo negativo del 77% en comparación con la cuenta total de leucocitos con sensibilidad

del 33.3% y valor predictivo negativo del 81%, siendo mas útil la determinación cualitativa de PCR con sensibilidad de 83% y valor predictivo negativo de 94%.<sup>17</sup>

También se encontró asociación entre aspecto tóxico y cultivos positivos encontrando en nuestro estudio sensibilidad del 75%, especificidad 68% y valor predictivo negativo de 92% para infección bacteriana grave al igual que lo que reportan en la literatura.

En nuestro hospital los pacientes que ingresen por fiebre sin foco aparente tendrán una probabilidad de tener infección viral del 81% y de infección bacteriana grave del 19% a un nivel de confianza del 95%.

## Referencias

- 1. Baker MD, Avner JR, Bell LM. Failure of infant observation scales in detecting serious illness in febrile, 4-to 8-week-old infants. Pediatrics 1990; 85: 1040-1043.
- Baker MD, Bell LM, Avner JR. Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. N Engl J Med 1993; 329: 1437-41.
- 3. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR et al. Practice guideline for the management of infants and children 0-36 months of age. Pediatrics 1993; 92: 1-12.
- 4. Baraff LJ, Oslund SA, Schriger DL et al. Probability of bacterial infections in febrile infants less than three months of age: a meta-analysis. Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 257-65.
- 5. Baraff LJ, Oslund SA, Prather M. Efecct of antibiotics therapy and etiologic microorganism on the risk of bacterial meningitis in children with occult bacteremia. Pediatrics 1993; 92: 140-143.
- Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR et al. Commentary on practice Guidelines. Pediatrics 1997; 100: 134-135.
- 7. 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: 22-7.
- 8. Bass JW, Steele RW, Wittler RR et al. Antimicrobial treatment of occult bacteremia: a multicenter cooperative study. Pediatr Infect Dis J, 12: 466-73.
- Bauchner H, Pelton SI. Management of the young febrile child: A continuing controversy. Pediatrics 1997; 100: 137-138.
- 10. Bonadio WA, Hegenbarth M, Zachariason M. Correlating reported fever in young infants with subsequent temperature patterns and rate of serius bacterial infections. Pediatr Infect Dis J 1990; 9: 158-160.
- 11. Caspe WB, Chamudes O, Louie B. The evaluation and treatment of the febrile infant. Pediatr Infect Dis J 1983; 2: 131-135.
- 12. Crain EF, Shelov SP. Febrile infants: Predictors of bacteremia. J Pediatr 1982; 101: 686689.
- 13. Crain EF, Gershel JC. Which febrile infants younger than two weeks of age are likely to have sepsis? A pilot study. Pediatr Infect Dis J 1998; 7: 561-564.
- 14. Crain EF, Gershel JC. Urinary Tract Infections in Febrile Infants Younger Than 8 Weeks of Age. Pediatrics 1990; 86: 363-367.
- 15. Dagan R, Powell KR, Hall CB, Menegus MA. Identification of infants unikely to have serious bacterial infection although hospitalized for suspected sepsis. J Pediatr 1985; 107: 855-860.
- 16. Dagan R, Sofer S, Phillip M. 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: 355-60.
- 17. Da Silva O, Ohlsson A, Kenyon C. Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critica review. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 1-5.
- 18. Ehl S, Gering B, Bartmann P. La proteína C reactiva es un útil marcador para guiar la duración del tratamiento antibiótico ante la sospecha de una infección bacteriana neonatal. Pediatrics 1997; 43: 87-93.
- 19. Gamboa MJ, Valencia MP, Feria KC, Velázquez JL. Fiebre de origen obscuro. Presentación de 180 casos pediátricos. Gac Med Mex 1988; 128: 379-386.

- 20. Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC et al. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection-An appraisal of the Rochester criteria and implications for management. Pediatrics 1994; 94: 390-396.
- 21. 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: 671-676
- 22. Kramer MS, Shapiro DE. Management of the young febrile child: A commentary on recent practice guidelines. Pediatrics 1997; 100: 128-134.
- 23. McCarthy PL. Infants with fever. N Engl J Med 1993; 329: 1493-1494.
- 24. McCarthy PL. Management of the febrile infant. Pediatrics 1992; 89: 1251-1253.

- 25. McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ et al. Observation scales to identify serious illness in febrile children 1982; 70: 802-809.
- 26. Peltola H, Holmberg C. Rapidily of C-reactive protein in detecting potential septicemia. Pediatr Infect Dis 1983; 2: 374-76.
- 27. Powell KR. Evaluation and management of febrile infants younger than 60 days of age. Pediatr Infect Dis J 1990; 9: 153-157.
- 28. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. J Pediatr 1988; 122: 761-767.
- 29. Schriger DL. Clinical Guidelines in the Setting of Incomplete Evidence. Pediatrics 1997; 100: 136.
- 30. Wasserman GM, White CB. Evaluation of the necessary for hospitalization of infant less than three months of age. Pediatr Infect Dis J 1990; 9: 163-169.