



Original

Fiebre en el lactante menor de 3 meses: incidencia de enfermedad bacteriana potencialmente grave y utilidad de los test de diagnóstico rápido virológico

E. Gargallo Burriel¹, S. Ricart Campos¹, J.J. García García¹, R. Garrido Romero¹, C. Muñoz Almagro², A. Gené Giralt², C. Luaces Cubells¹

¹SECCIÓN DE URGENCIAS PEDIÁTRICAS. SERVICIO DE PEDIATRÍA. ²SERVICIO DE MICROBIOLOGÍA. UNIDAD INTEGRADA SANT JOAN DE DÉU-HOSPITAL CLÍNIC. UNIVERSITAT DE BARCELONA.

RESUMEN

Objetivos: Determinar la incidencia y la etiología de la enfermedad bacteriana potencialmente grave (EBPG), de la infección vírica y de la coinfección (vírica y bacteriana) en una muestra de lactantes febriles menores de tres meses.

Métodos: Estudio prospectivo de lactantes menores de tres meses que ingresaron en nuestro centro por fiebre. A todos ellos se les realizó estudio completo de sepsis, con punción lumbar en casos seleccionados. Se define enfermedad bacteriana potencialmente grave como el crecimiento de un microorganismo bacteriano en sangre, orina o líquido cefalorraquídeo. Se determinó la presencia de virus respiratorio sincitial (VRS) y virus Influenzae A y B durante el período epidémico, y la presencia de enterovirus, por reacción en cadena de la polimerasa, en 11 pacientes menores de un mes. Para el análisis de los resultados se utilizó el programa SPSS (versión 12.0).

Resultados: Se incluyeron 136 lactantes febriles menores de tres meses. Cumplían los criterios de bajo riesgo de Rochester 70 pacientes (51,5%). Los diagnósticos finales más frecuentes fueron síndrome febril sin foco e infección urinaria. En 33 casos (24,3%) se demostró una EBPG (31 urocultivos, 2 cultivos de líquido cefalorraquídeo y 7 hemocultivos resultaron positivos). La incidencia de infección vírica demostrada fue del 30,8%. En 2 pacientes se demostró coinfección vírica y bacteriana (un 4,8% del total de los pacientes infectados por virus). Se detectó la presencia de enterovirus en líquido cefalorraquídeo en 5 (45,5%) de 11 casos estudiados, ninguno de ellos mostró cultivos bacterianos positivos.

Discusión: En nuestro estudio, la infección urinaria se muestra como la enfermedad bacteriana potencialmente grave con mayor incidencia, superior a la hallada en otras series. La incorporación a los algoritmos diagnósticos de los test de diagnóstico rápido virológico ayuda a seleccionar a los lactantes con menor riesgo de padecer enfermedad bacteriana, y abre nuevas perspectivas en el manejo del lactante febril menor de tres meses.

Palabras clave: Lactante febril. Infección bacteriana. Test de diagnóstico rápido virológico.

ABSTRACT

Fever in infants aged less than three months: incidence of potentially serious bacterial disease and usefulness of the rapid virological diagnostic tests

AIMS: To assess the incidence and aetiology of potentially serious bacterial disease (PSBD), viral infection and viral-bacterial coinfection in a sample of febrile infants aged less than three months.

Methods: Prospective study of infants aged less than three months admitted to our hospital because of fever. A complete sepsis study was performed in all cases, with lumbar tap in selected cases. PSBD is defined as the growth of bacteria in blood, urine or cerebrospinal fluid (CSF). The presence of Respiratory Syncytial Virus and of influenza A and B viruses was assessed during the epidemic period, and enteroviruses were investigated using the polymerase chain reaction in eleven patients aged less than one month. The SPSS 12.0 software was used for the analysis.

Results: The study population comprised 136 infants aged less than three months. Seventy patients (51.5%) met the Rochester low-risk criteria. The most common final diagnoses were non-focal febrile syndrome and urinary infection. PSBD was demonstrated in 33 cases (24.3%) (31 urine cultures, 2 CSF cultures and 7 blood cultures were positive). The incidence of documented viral infection was 30.8%. Viral and bacterial coinfection was demonstrated in 2 cases (4.8% of the total number of virus-infected patients). Enterovirus was demonstrated in the CSF in 5 (45.5%) of 11 cases studied; none of them had positive bacterial cultures.

Discussion: In the present study, urinary infection was the most frequently occurring potentially serious bacterial disease, with an incidence higher than those reported in other series. The inclusion of rapid virological diagnostic tests in the diagnostic algorithms helps in selecting those infants with lower risk of bacterial infection and opens new perspectives for the management of febrile infants aged less than three months.

Key Words: Febrile infant. Bacterial infection. Rapid virological diagnostic tests.

Correspondencia: Eva Gargallo Burriel
C/ Biscaia, 363, Ático 2ª
08027 Barcelona
E-mail: egargallo@hsjdbcn.org

Fecha de recepción: 10-4-2007
Fecha de aceptación: 28-5-2007

INTRODUCCIÓN

La fiebre es uno de los principales motivos de consulta en los servicios de urgencias que asisten a la población infantil. Hasta en un 20% de los niños con fiebre no se encuentra su origen después de realizar una anamnesis con exploración física completa¹.

En lactantes menores de tres meses el riesgo de enfermedad bacteriana potencialmente grave (EBPG) es más alto que en otras edades, entre un 6-10% según algunas series²⁻⁴. Las infecciones a esta edad suelen presentar pocos síntomas y signos físicos, muchos de ellos totalmente inespecíficos, por lo que se ha intentado buscar diferentes marcadores para el manejo diagnóstico y terapéutico con el fin de discriminar a los pacientes que requieren de una actitud inicial más agresiva⁵. Por este motivo fueron diseñadas diferentes escalas, como los criterios de bajo riesgo de Rochester (para lactantes ≤ 60 días) que divide a los pacientes de alto o bajo riesgo (Tabla 1), el protocolo Philadelphia (lactantes entre 29 y 60 días) y los criterios de Boston (lactantes entre 28 y 89 días)⁶⁻⁹, que a partir de criterios clínicos y analíticos permiten seleccionar a los niños con mayor riesgo de padecer una EBPG. Garra et al⁹ confirman en un estudio reciente el buen valor predictivo negativo de los criterios de Rochester y Philadelphia una vez aplicados a distintos tipos de poblaciones de lactantes (98,8% y 99,7%, respectivamente).

Recientemente se están incorporando nuevos marcadores bioquímicos (Interleuquina-6, Procalcitonina, Factor de Necrosis Tumoral) que pretenden detectar en una fase precoz la EBPG^{10,11}. Simultáneamente, los denominados test de diagnós-

tico rápido (TDR) virológico (principalmente para virus respiratorio sincitial (VRS), virus Influenza A y B, y enterovirus) se están introduciendo progresivamente en la práctica clínica diaria, por lo que muchos autores han apuntado la necesidad de reevaluar los protocolos existentes para el manejo diagnóstico-terapéutico del lactante febril^{12,13}.

El objetivo del presente estudio fue, en primer lugar, determinar en nuestro medio la incidencia y la etiología de la EBPG y de la infección vírica, en lactantes menores de tres meses. En segundo lugar, determinar la incidencia de coinfección en aquellos casos en los que se realizaron TDR, con la finalidad de conocer si la confirmación de una etiología vírica supone una disminución del riesgo de EBPG.

PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo que incluyó las historias clínicas de 136 lactantes menores de tres meses que ingresaron en las Unidades de Estancia Corta y de Hospitalización, procedentes del servicio de urgencias de nuestro hospital, entre el 1 de septiembre y el 31 de diciembre de 2003, por presentar temperatura axilar mayor o igual a 38°C y a los que se les practicaron pruebas analíticas. A pesar de que la temperatura rectal es la determinación más fiable a esta edad, se recogió la toma de la axilar mediante termómetro digital por ser la utilizada en nuestra práctica clínica habitual y por ser la más cómoda para el paciente. Se excluyeron aquellos lactantes con enfermedad crónica de base.

Se consideró EBPG el crecimiento de un microorganismo en un líquido biológico habitualmente estéril [líquido cefalorraquídeo (LCR), sangre u orina]. Se utilizaron los criterios de bajo riesgo de Rochester para determinar si un lactante tenía un alto o bajo riesgo de EBPG, ampliando su aplicación hasta los tres meses.

Nuestra práctica habitual en el manejo de los lactantes febriles menores de tres meses comprende la realización de exploraciones complementarias y el ingreso, para observación y/o tratamiento si precisan, según la pauta vigente en nuestro hospital (Figura 1)¹⁴. A los pacientes menores de un mes se les realizó de forma sistemática un estudio completo de sepsis: analítica con hemograma, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina cualitativa (PCTq), ionograma y equilibrio ácido-base (EAB); hemocultivo; sedimento de orina recogido mediante sondaje vesical con urocultivo; punción lumbar con análisis bioquímico, tinción de Gram y cultivo de LCR. En lactantes entre uno y tres meses se realizó el mismo estudio exceptuando la punción lumbar, que sólo se realizó en casos seleccionados según resultados clínico-analíticos y factores de

TABLA 1. Criterios de Rochester de bajo riesgo de infección bacteriana

1. Buen estado general
2. Previamente sano:
 - Nacido a término ≥ 37 semanas de gestación
 - No antibiototerapia perinatal
 - No tratado por hiperbilirrubinemia inexplicada
 - No recibe ni ha recibido antibiótico
 - No hospitalizaciones previas
 - Sin enfermedad crónica o de base
 - No hospitalizado más tiempo que su madre
3. No evidencia de infección en piel, tejidos blandos, hueso u oídos
- 4- Valores de laboratorio:
 - Leucocitos 5000 – 15000/mm³
 - Bandas absolutas < 1500/mm³
 - ≤ 10 leucocitos por campo en sedimento urinario
 - ≤ 5 leucocitos por campo en extensión de heces

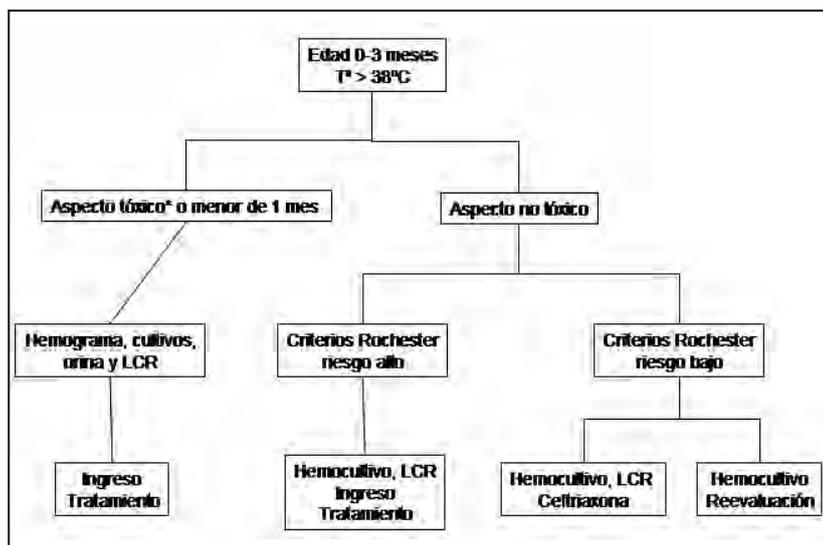


Figura 1. Actitud diagnóstica ante el niño con fiebre hasta los 3 meses de edad.

* Aspecto tóxico: paciente con afectación del estado general o hábito séptico. LCR: líquido cefalorraquídeo.

riesgo, y la recogida de orina, que se realizó en primer lugar mediante bolsa de recolección y en aquellos casos que resultaron alterados, recogida posterior mediante sondaje vesical.

Se solicitó TDR virológico a 64 pacientes, solicitados a criterio del médico responsable del paciente en ese momento, en función de la epidemiología del caso y/o síntomas respiratorios más o menos evidentes. Se determinó la presencia de VRS (RSV-Direct IF identification; Bio-Mérieux®) y Virus Influenzae A y B (Directigen™ Flu A + B; BD) en aspirado nasofaríngeo durante el período epidémico. Se realizaron radiografías de tórax en aquellos pacientes que presentaban síntomas respiratorios.

Con la intención de conocer con mayor precisión la causa de la fiebre, también se determinó de forma retrospectiva la presencia de enterovirus por reacción en cadena de la polimerasa (PCR-EV) en los pacientes menores de un mes de los que se disponía de muestra de LCR adecuada y que fueron dados de alta con un diagnóstico de síndrome febril sin foco. Se realizó la técnica PCR con el sistema de lectura PANENTEROVIRUS utilizando el kit del Laboratorio Lig-Diagnos-tics.

Para el análisis de los resultados se utilizó el programa SPSS (versión 12.0).

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 136 lactantes febriles con edades comprendidas entre los 4 días y los 3 meses (57,4% de sexo masculino); 61 (44,8%) eran menores de un mes. La edad media fue de $39,6 \pm 23,3$ días. Setenta pacientes (51,5%) cumplían los criterios de Rochester de bajo riesgo de infec-

ción bacteriana. Los diagnósticos finales más frecuentes se detallan en la Tabla 2. Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio había recibido tratamiento antibiótico previo.

En 33 pacientes (24,3%) se detectó una EBPG: 31 tuvieron un urocultivo positivo (29 *E. coli*, 1 *Klebsiella pneumoniae* y 1 con coinfección por *E. coli* y *Proteus mirabilis*); 2 cultivos de LCR positivos y 7 hemocultivos positivos. De estos 7 hemocultivos positivos, 5 correspondían a infección del tracto urinario (ITU) por *E. coli* con bacteriemia, 1 paciente presentó ITU por *Klebsiella pneumoniae* y bacteriemia secundaria y el séptimo hemocultivo correspondía a una sepsis por *S. agalactiae*. De los 2 cultivos de LCR positivos, uno correspondía a la sepsis por *S. agalactiae* y el otro a una meningitis por *N. meningitidis* grupo B.

TABLA 2. Diagnósticos finales

Diagnóstico	Frecuencia	%
Síndrome febril	37	27,2
Infección urinaria	31	22,8
Infección por VRS	26	19,1
Infección por virus Influenza	11	8,1
Infección respiratoria de vías altas	8	5,9
Otitis media	5	3,7
Infección por enterovirus	5	3,7
Gastroenteritis aguda	3	2,2
Bronquiolitis VRS negativa	3	2,2
Meningitis bacteriana	2	1,5
Meningitis linfocitaria	1	0,7
Neumonía	1	0,7
Otros diagnósticos	3	2,2
Total	136	100

VRS: virus respiratorio sincitial.

Del total de pacientes en los que se realizó TDR virológicos (64 pacientes) se confirmó infección vírica en un 65,6%, siendo la incidencia en el total de la muestra de 30,8%: 26 pacientes con infección por VRS, 11 por virus Influenza y 5 por EV. En 11 pacientes con muestra de LCR adecuada, diagnosticados en el momento del alta de síndrome febril sin foco, se realizó de forma retrospectiva TDR para detección de EV siendo positivo en 5 (45,5%). En estos 5 pacientes la bioquímica resultó normal y ninguno presentó pleocitosis. Todos ellos recibieron tratamiento antibiótico (ampicilina y gentamicina, cefotaxima, o bien ceftriaxona) en espera de los resultados de los cultivos bacterianos. En ninguno de los 11 pacientes en los que se obtuvo muestra de LCR adecuada se objetivó un cultivo positivo en líquidos biológicos. Los datos epidemiológicos, tratamientos recibidos, manejo y resultados analíticos y microbiológicos completos de esta muestra se muestran en las Tablas 3 y 4.

En 2 pacientes se demostró coinfección vírica y bacteriana (4,8% del total de los infectados por virus). En ambos casos la EBPG fue una ITU, y los virus detectados fueron el VRS en un lactante con clínica de bronquiolitis y el V. Influenza A en el otro paciente. La evolución de ambos fue favorable sin presentar peor pronóstico que la EBPG aislada.

DISCUSIÓN

La incidencia de EBPG encontrada en nuestra serie es de un 24,3% del total de la muestra. Este resultado es superior al referido en otras revisiones (12,6% en neonatos de 3 a 28 días¹⁵; 10,7% en lactantes de 29 a 60 días¹⁶) y en la línea de lo publicado en otros trabajos recientes^{9,17}, en los que los autores encuentran una incidencia de EBPG alrededor del 25%. Al

igual que en otras series publicadas, la ITU es la EBPG más frecuente en los lactantes febriles. En nuestra muestra detectamos una frecuencia de casi una cuarta parte del total (22,8%). Aún así, no se debe olvidar que la infección vírica continúa siendo la causa más común de fiebre en esta franja de edad, y las más frecuentes son las producidas por virus respiratorios. La mayoría de estos virus no se estudian en la práctica asistencial habitual (adenovirus, coronavirus, rinovirus), aunque en los últimos años se están utilizando con mayor frecuencia los TDR virológicos, como la detección de VRS y Virus Influenzae A y B en secreciones respiratorias y período epidémico, y de EV en diferentes líquidos biológicos.

Nuestra muestra presenta una incidencia de infección vírica demostrada de un 30,8%, y puede ser muy superior dado que no se han realizado TDR a todos los pacientes incluidos en el estudio. Hsiao et al, encuentran mediante estas técnicas resultados similares a los nuestros, resultados positivos para virus respiratorios como foco de la fiebre en un tercio de una muestra de lactantes menores de 6 meses (38%)¹⁸. Estos test presentan una sensibilidad y especificidad muy variables según el tipo de técnica utilizada (inmunofluorescencia directa o indirecta, reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real (PCR-RT), enzimo-inmunoensayo (EIA) y detección rápida de antígenos), y tiempos para la obtención de resultados muy distintos¹⁹. Estas técnicas son una herramienta de gran ayuda para el manejo diagnóstico y terapéutico de este grupo de pacientes en los servicios de urgencias pediátricas. Su uso disminuye el inicio de antibioticoterapia y aumenta el uso de antivíricos específicos. También disminuye el uso de exploraciones complementarias innecesarias, el número de ingresos y de días de hospitalización, y de esta forma disminuye los costes directos e indirectos generados por este tipo de pacientes²⁰. El hecho que en tan solo 2 de nuestros pacientes co-

TABLA 3. Datos descriptivos de los 11 pacientes en los que se realizó PCR-EV en LCR

Paciente	Edad	Sexo	EV	ATB	Días ATB	Días ingreso
1	6	M	+	A+G	4	6
2	8	M	-	Ceft	2	4
3	11	M	+	Ceft	1	1
4	13	M	-	Cefo	3	4
5	17	M	-	A+G	2	4
6	18	F	-	Ceft	3	5
7	22	M	+	Ceft	1	2
8	24	F	+	Ceft	1	4
9	26	M	-	Ceft	2	3
10	28	M	+	A+G	4	9
11	31	M	-	Ceft	1	2

Edad: días; Sexo: M = masculino, F = femenino; EV: determinación de enterovirus en líquido cefalorraquídeo; ATB: antibioticoterapia (A+G = ampicilina + gentamicina, ceft = ceftriaxona; cefo = cefotaxima).

**TABLA 4. Datos analíticos y microbiológicos de los 11 pacientes a los que se realizó PCR-EV en LCR**

Paciente	Leucocitos (cel/mm ³)	Bandas (cel/mm ³)	PCR	PCTq	Cultivos	Leucocitos LCR
1	9300	0	12	–	Negativo	0
2	9100	728	13,5	–	Negativo	5
3	8400	420	18,1	< 0,5	Negativo	10
4	9200	736	9,7	–	Negativo	10
5	10600	0	27	0,5-2	Negativo	10
6	12200	0	13,5	–	Negativo	10
7	9400	470	8,8	–	Negativo	5
8	11500	0	2,5	< 0,5	Negativo	25
9	12000	720	9,1	< 0,5	Negativo	0
10	4400	440	19,2	–	Negativo	0
11	9400	470	8,8	–	Negativo	5

PCR: proteína C reactiva (valores normales hasta 15 mg/L); PCTq: procalcitonina cualitativa (valores sugestivos de EBPG > 2 ng/ml); LCR: líquido cefalorraquídeo; cultivos: hemocultivo, urincultivo y cultivo LCR.

exista una infección vírica y bacteriana (4,8% de los infectados por virus) frente al casi 25% de incidencia de EBPG en el total de la muestra, estaría acorde con los resultados hallados en estudios anteriores (rangos entre 4,2 % y 7%)²¹⁻²³. En estos trabajos los autores concluyen que la prevalencia de EBPG es baja en lactantes febriles con infección vírica demostrada. De esta forma la presencia de infección por virus seleccionaría a los lactantes febriles con menor riesgo de padecer una EBPG, dado que los lactantes en los que no se confirmó la etiología vírica, mostraron una incidencia de EBPG mayor^{22,23}. Lo mismo ocurre con la positividad para virus Influenzae A y B, donde se observa menor prevalencia de bacteriemias, infecciones urinarias, neumonías u otras EBPG²⁴. Sin embargo, la mayoría de autores remarcan que la tasa de ITU no es despreciable en lactantes con infección vírica demostrada (5,4%), por lo que se recomienda al menos el análisis sistemático de orina en todos los pacientes²¹.

En nuestro estudio, a parte de la detección de VRS, se ha estudiado la presencia de otros virus como el Influenza y el EV. La infección por EV en el lactante puede cursar de forma asintomática, como enfermedad benigna o en forma de sepsis grave. Su detección mediante nuevos métodos de diagnóstico rápido podría hacer cambiar la actitud diagnóstico-terapéutica de estos lactantes y es menos agresivos en su manejo y acortar los días de ingreso²⁵. Cabe destacar, como se comprueba con los resultados obtenidos en el análisis del LCR de los 11 lactantes menores de un mes de nuestro estudio, la posibilidad de la existencia de infección vírica por EV en LCR con celularidad y bioquímicas normales, por lo que sin estos TDR no sería posible saber si el origen de la fiebre es en realidad la infección vírica. Byington et al²⁶ realizaron un estudio para determinar la prevalencia epidemiológica de infección por EV en el sistema nervioso central en una mues-

tra de 345 lactantes menores de 90 días (febriles y no febriles). En el 25,8% de los casos se detectó EV, mientras que sólo un 6,6% presentó una EBPG concomitante. En nuestra muestra de 11 pacientes se demostró infección por EV en LCR en el 45,5% y ninguno de ellos presentó EBPG. Estos autores, de igual forma que en trabajos publicados recientemente^{27,28}, comprobaron también que el uso de TDR virológico conjuntamente con los criterios de bajo riesgo de Rochester permitían mejorar la selección de los lactantes con menor riesgo de enfermedad invasiva²³.

A pesar que nuestros resultados estarían en la línea de los expuestos, asumimos que el tamaño muestral de nuestro estudio pueda ser limitante a la hora de extraer conclusiones. Dado que sólo se dispone de 2 casos de coinfección vírica y bacteriana, no podemos determinar por separado la influencia de cada uno de estos virus. También se ha de tener en cuenta que la incidencia de estas infecciones podría variar, dada la distribución estacional de ciertas infecciones, si el estudio se ampliara a un año completo. Así mismo, en este estudio no se ha determinado el VRS y el virus Influenzae a todos los pacientes incluidos en él ni tampoco la influencia de otros virus frecuentes en la edad pediátrica como el herpesvirus humano 6, rotavirus, rinovirus o coronavirus, u otros virus descubiertos más recientemente como el metaneumovirus y el bocavirus. En el caso de estos últimos, es debido a la ausencia de accesibilidad a su diagnóstico rápido de la mayoría de ellos en nuestro centro y a la escasa utilidad clínica en el momento actual en la práctica clínica diaria. Esto haría que la incidencia de infección vírica detectada podría ser aún mucho mayor si pudiéramos realizarlos todos. Sería interesante diseñar más estudios para determinar la incidencia de estas infecciones víricas y su probable influencia sobre la incidencia de EBPG en lactantes febriles.

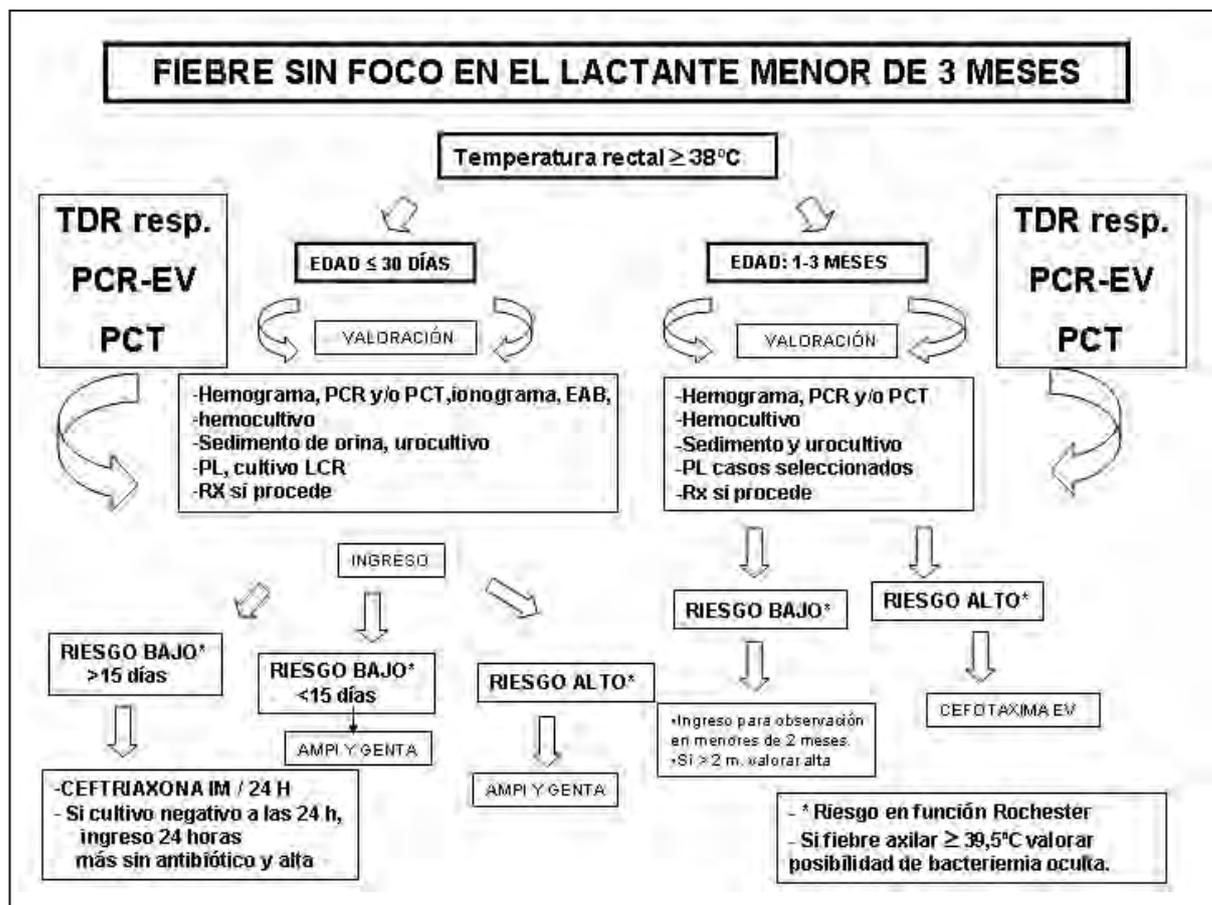


Figura 2. Propuesta de protocolo diagnóstico terapéutico de la fiebre sin foco en el lactante menor de 3 meses.

TDR resp: tests de diagnóstico rápido virus respiratorios; PCR-EV: reacción en cadena polimerasa para enterovirus; PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva, PL: punción lumbar; LCR: líquido cefalorraquídeo; Rx: radiografía; AMPI + GENTA: ampicilina más gentamicina.

En resumen, ante los resultados epidemiológicos obtenidos, creemos que el hecho de disponer de nuevas técnicas diagnósticas, como los TDR virológicos, pueden facilitar en un futuro no muy lejano, una disminución de la agresividad en el manejo de los lactantes febriles menores de tres meses (menos pruebas invasivas, menos días de estancia hospitalaria

y menor uso de antibioticoterapia) y con ello disminuir los costes sanitarios sin incrementar riesgos para el paciente. Finalmente, y a modo de resumen, mostramos nuestra propuesta de posible algoritmo diagnóstico-terapéutico de la fiebre sin foco en el lactante menor de 3 meses, que ya se lleva a cabo en nuestro centro de forma protocolizada (Figura 2).

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Lee GM, Harper MB. Risk of bacteriemia for febrile young children in the post-*Haemophilus influenzae* type b era. Arch Pediatr Adolesc Med 1998;152:624-8.
- 2- Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. Ann Emerg Med 2000;36:602-14.
- 3- Bachur R, Harper M. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. Pediatrics 2001;108:311-6.
- 4- Slater M, Krug SE. Evaluation of the infant with fever without source an evidence based approach. Emerg Med Clin North Am 1999;17:97-126.
- 5- Pantell RH, Newman TB, Bernzweig J, Bergman DA, Takayama JI, Seegal M, et al. Management and outcomes of care of fever in early infancy. Jama 2004;291:1203-12.
- 6- Bonadio WA. Keeping febrile young infants out of the hospital. Contemporary Pediatrics 1994;11:73-8.
- 7- Kadish HA, Loveridge B, Tobey J, Bolte RG, Corneli HM. Applying outpatient protocols in febrile infants 1-28 days of age: can the threshold be lowered? Clinical Pediatrics (Phila) 2000;39:81-8.
- 8- Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC, White KC, Fisher DJ, Da-



- gan R, et al. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection-an appraisal of Rochester criteria and implications for management. *Pediatrics* 1994;94:390-96.
- 9-** Garra G, Cunningham SJ, Crain EF. Reappraisal of Criteria Used to Predict Serious Bacterial Illness in Febrile Infants Less than 8 Weeks of Age. *Acad Emerg Med.* 2005;12:921-5.
- 10-** Fernández A, Luaces C, García JJ, Fernández J. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:895-903.
- 11-** Malik A, Hui CP, Pennie RA, Kirpalani H. Beyond the complete blood cell count and C-Reactive protein. A systematic review of modern diagnostic tests for neonatal sepsis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:511-6.
- 12-** Dorfman D, Bauchner H. The impact of new diagnostic test on the management of children with fever. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:761-2.
- 13-** Diomandé D, Bellavoine V, Gilles I, Gehanno B, Checoury A, Pascal C. Bénéfice de l'utilisation saisonnière d'un Test de diagnostic rapide (TDR) de la grippe aux urgences pédiatriques. *Arch de pédiatr* 2006;13:1463-5.
- 14-** Pou J. Urgencias en Pediatría. Protocolos diagnóstico-terapéuticos. Unidad Integrada Hospital Clínic-Sant Joan de Déu. 4ª Edición. Ergon. Barcelona 2005.
- 15-** Baker MD, Bell LM. Unpredictability of serious bacterial illness in febrile infants from birth to 1 month of age. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:508-11.
- 16-** Baker MD, Bell LM. The management of 1-2 month old febrile infants: an 8-year report care. Paper presented at: 38th Annual meeting of the ambulatory Pediatric Association. May 1998;New Orleans, LA.
- 17-** Gajdos V, Foix L, Mollet-Boudjemline A, Perreaux F, Trioche P, Labrunne P. Facteurs prédictifs de la présence d'une infection bactérienne sévère chez les nourrissons fébriles âgés de mois: analyse multivariée. *Arch de Pédiatrie* 2005;12:397-403.
- 18-** Hsiao A, Chen L, Baker D. Incidence and predictors of serious bacterial infections among 57-to 180-day-old infants. *Pediatrics* 2006;5:1695-701.
- 19-** Vega R. Rapid viral testing in the evaluation of the febrile infant and child. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:363-7.
- 20-** Henrickson K. Cost-effective use of rapid diagnostic techniques in the treatment and prevention of viral respiratory infections. *Pediatr Annals* 2005;34:24-31.
- 21-** Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 2396 infants and children hospitalized with VRS lower respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:322-32.
- 22-** Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Zorc JJ, Krief W et al. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2004;113:1728-34.
- 23-** Byington CL, Enriquez FR, Hoff C, Tuohy R, Taggart EW, Hillyard DR et al. Serious bacterial infections in febrile infants 1 to 90 days old with and without viral infections. *Pediatrics* 2004;113:1662-6.
- 24-** Smitherman H, Caviness AC, Macias CG. Retrospective review of serious bacterial infections in infants who are 0 to 36 months of age and have Influenza A infection. *Pediatrics* 2005;115:710-8.
- 25-** Abzug MJ. Presentation, diagnosis, and management of enterovirus infections in neonates. *Paediatr Drugs* 2004;6:1-10.
- 26-** Byington CL, Taggart EW, Carrol KC, Hillyard DR. A polymerase chain reaction-based epidemiologic investigations of the incidence of non-polio enteroviral infections in febrile and afebrile infants 90 days and younger. *Pediatrics* 1999;103:E27.
- 27-** Kawashima H, Kobayashi K, Aritaki K, Takami T, Ioi H, Kashiwagi Y, et al. Diagnosis and evaluation of febrile infants under 4 months of age in Japan by using RT-PCR for enterovirus. *Journal of Infection* 2006;53:16-20.
- 28-** Rittichier KR, Bryan PA, Bassett KE, Taggart EW, Enriquez FR, Hillyard DR, et al. Diagnosis and outcomes of enterovirus infections in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:546-50.