

Orientación diagnóstica en la unidad de urgencias en lactantes menores de 12 meses con infección bacteriana

C. Alcalde Martín, F. Centeno Malfaz, C. González Armengod, J. Rodríguez Calleja, M. Carrascal Arranz, J.M. Muro Tudelilla y E. Jiménez Mena

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Del Río Hortega. Valladolid. España.

Objetivo

Analizar los datos clinicoanalíticos relacionados con el diagnóstico de infección bacteriana en la unidad de urgencias en niños con edad inferior a un año.

Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo de 430 niños menores de un año con cultivos centrales positivos (hemocultivos, 30; cultivos de líquido cefalorraquídeo (LCR), 25; urocultivos, 207; coprocultivos, 193). Estos pacientes se compararon con un grupo control (n = 430), seleccionados de forma aleatoria del resto de pacientes que ingresaron con edad inferior a 12 meses, sospecha de infección y cultivos centrales negativos. Se excluyeron los pacientes de la unidad de neonatología y los niños ingresados para cirugía. Se realizaron el test de la t de Student para muestras independientes, prueba de Levene para estudio de igualdad de varianzas, correlaciones bivariadas y ANOVA de un factor, así como curvas ROC (*receiver-operating characteristic*) y *odds ratio* cuando se obtuvieron resultados con significación estadística ($p < 0,05$). Dichos estudios se obtuvieron con el paquete estadístico SPSS 10,0.

Resultados

El 11,7% de los niños ingresados con edad inferior a un año tenían algún cultivo central positivo. De las variables analizadas tuvieron significación estadística la temperatura ($p = 0,005$), el recuento leucocitario ($p = 0,003$), el porcentaje de segmentados ($p < 0,0001$) y proteína C reactiva (PCR) ($p < 0,0001$). En las infecciones invasivas existió además significación estadística para el sexo (predominio de varones) ($p = 0,03$), frecuencia cardíaca ($p < 0,0001$) y frecuencia respiratoria ($p = 0,003$). En las curvas ROC el mejor rendimiento diagnóstico se obtuvo con la PCR (con un corte óptimo de 29 mg/l se obtuvo un área bajo la curva de 0,93 con especificidad de 86% y sensibilidad de 91%).

Conclusión

La PCR es fundamental para el diagnóstico de infección bacteriana en la sala de urgencias en niños menores de un año.

Palabras clave:

Lactante. Infección bacteriana. Sepsis. Meningitis. Infección urinaria. Proteína C reactiva (PCR).

DIAGNOSTIC TEST IN EMERGENCY DEPARTMENTS FOR BACTERIAL INFECTIONS IN INFANTS YOUNGER THAN 12 MONTHS

Objective

To evaluate clinical and analytic numeric data that may help the emergency departments to identify bacterial infections in infants.

Patients and methods

A retrospective study of 430 infants with bacterial growth in cultures (culture from blood, 30; urine, 207; stools, 193, and/or cerebrospinal fluid, n = 25) was performed. These patients were compared with a control group (n = 430), randomly selected from patients aged less than 12 months with negative cultures who were hospitalized with suspected infection. Neonates and surgical patients were excluded from both groups. Statistical analysis was performed using Student's t-test for independent samples, Levene's test for the study of equality of variances, bivariate correlation and one-factor ANOVA, and receiver-operating characteristic (ROC) curves and odds ratios were calculated when statistically significant ($p < 0.05$) results were obtained. These analyses were performed using the SPSS 10.0 statistical software package.

Correspondencia: Dr. E. Jiménez Mena.
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Del Río Hortega.
Cardenal Torquemada, s/n. 47010 Valladolid. España.
Correo electrónico: ejimenez@hurh.sacyl.es

Recibido en julio de 2002.
Aceptado para su publicación en julio de 2002.

Results

Of the infants admitted to the pediatric unit, 11.7% had at least one positive bacterial culture. Temperature ($p = 0.005$), leucocyte count ($p = 0.003$), percentage of neutrophils ($p < 0.0001$) and C-reactive protein ($p < 0.0001$) were significantly higher in infants with positive cultures. In invasive infections significant differences were found in sex (more frequent in males) ($p = 0.03$), heart rate ($p < 0.0001$) and respiratory rate ($p = 0.003$). In the ROC curves, the best diagnostic yield was obtained for C-reactive protein (0.93 for a cutoff value of 29 mg/l, 86% specificity and 91% sensitivity).

Conclusion

C-reactive protein is essential for diagnosis of bacterial infection in infants in the emergency department.

Key words:

Infant. Bacterial infection. Sepsis. Meningitis. Urinary tract infection. C-reactive Protein.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico del lactante con fiebre, con o sin foco aparente, crea preocupación debido, por una parte, a que la sintomatología infecciosa no siempre es clara y, por otra, a que las enfermedades pueden ser potencialmente graves poniendo en peligro la vida del niño. A este respecto existen numerosos trabajos¹⁻⁹ que tratan de establecer pautas diagnósticas y protocolos de actuación.

Aunque la valoración clínica se considera imprescindible para el diagnóstico del paciente en la sala de urgencias, el objetivo de esta revisión fue analizar las variables analíticas medibles que pudieran ayudar en la valoración clínica en el momento del ingreso, en niños con edad inferior a un año e infección bacteriana potencialmente grave.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron de forma retrospectiva los pacientes con edad inferior a 12 meses que ingresaron consecutivamente entre los años 1986 y 1999 en el servicio de pediatría con cultivos centrales positivos (hemocultivo, cultivo de líquido cefalorraquídeo [LCR], urocultivo y coprocultivo).

De los 3.664 niños con edad inferior a 12 meses que ingresaron en el Servicio (excluyendo la unidad de neo-

natología y niños de especialidades quirúrgicas), 430 (11,7%) tenían uno o más cultivos centrales positivos (hemocultivo, 30; cultivo de LCR, 25; urocultivo, 207; coprocultivo, 193). De estos 430 niños, en 240 no se encontró foco aparente en la sala de urgencias. Estos pacientes se compararon con un grupo de pacientes ($n = 430$), seleccionados de forma aleatoria del resto de los pacientes que ingresaron con edad inferior a 12 meses, sospecha de infección y cultivos centrales negativos.

Las variables que se analizaron fueron: edad, sexo, peso, percentil de peso, temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presiones arteriales sistólica y diastólica, leucocitos, cayados, segmentados, linfocitos y proteína C reactiva (PCR), obtenidos en la unidad de urgencias en el momento del ingreso. Las variables se completaron en todos los pacientes a excepción de los cayados que se estudiaron en sólo 36 pacientes y la PCR en 86 niños.

Todas las variables se compararon entre los 2 grupos principales (cultivos centrales positivos y negativos). Dentro de los niños con cultivos centrales positivos a su vez se realizaron 2 subgrupos dependiendo si la infección era o no invasiva. Se consideró infección invasiva cuando existió un hemocultivo y/o cultivo de LCR positivos, o bien urocultivo o coprocultivo positivos con hemocultivo positivo del mismo patógeno. Se estudiaron también las diferencias entre los distintos grupos según el tipo de cultivo.

Los estudios estadísticos que se realizaron fueron test de la t de Student para muestras independientes, prueba de Levene para estudio de igualdad de varianzas, correlaciones bivariadas y ANOVA de un factor. Cuando se obtuvieron datos con significación estadística se estudiaron pruebas de fiabilidad diagnóstica mediante curvas de ROC (*receiver operating characteristics*) o de rendimiento diagnóstico (ROC)¹⁰. Se estudió también la *odds ratio* en aquellas variables que tuvieron significación estadística. Estos estudios se obtuvieron con el paquete estadístico SPSS, versión 10.0 para Windows (SPSS, Inc, Chicago, IL). Se consideraron valores estadísticamente significativos cuando p fue inferior a 0,05.

RESULTADOS

En la tabla 1 se analizan los datos generales (edad, sexo, peso y percentil de peso) de los 2 grupos estudiados (cultivos positivos y negativos). Se observa que ambos grupos son homogéneos, sin que existan diferencias significativas entre ambos.

De los datos de la exploración física al ingreso (temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presiones arteriales sistólica y diastólica) se obtuvieron diferencias significativas en la temperatura ($p = 0,005$) (tabla 2).

En los datos analíticos obtenidos al ingreso (número de leucocitos, segmentados, linfocitos, cayados y PCR) se

TABLA 1. Comparación de los datos generales para estudiar la homogeneidad de los niños con cultivos positivos y negativos

Dato	Cultivos positivos (n = 430)	Cultivos negativos (n = 430)	Significación
Edad (meses)	5,07 ± 3,4	5,1 ± 3,4	NS
Sexo*	1,45 ± 0,5	1,45 ± 0,69	NS
Peso (g)	6.317 ± 1.923	6.497 ± 2.043	NS
Percentil peso	26,7 ± 27	27,8 ± 27	NS

Los resultados están expresados en media y desviación estándar.

*Codificado: 1, varón; 2, mujer.

NS = no significativo.

obtuvieron datos con significación estadística para los leucocitos ($p = 0,003$), segmentados ($p < 0,0001$) y PCR ($p < 0,0001$) (tabla 2). El porcentaje de linfocitos también resultó estadísticamente significativo ($p < 0,001$) con un resultado inverso al de los segmentados.

Para analizar la fiabilidad de los datos, se estudiaron curvas ROC para aquellas variables con diferencias significativas. El área bajo la curva según el punto de corte óptimo fue poco significativa a excepción de la PCR (0,93), con sensibilidad del 86 % y especificidad del 91 % con punto de corte a 29 mg/l (fig. 1). La *odds ratio* más significativa se obtuvo también en la PCR con un corte a 50 mg/l (índice de riesgo, 13,6; intervalo de confianza [IC], (3,48-46,7) (94 %, IC 77 % y 97 %). En la tabla 3 se recogen las diferencias de las variables que resultaron estadísticamente significativas entre los grupos de niños con infección invasiva y no invasiva. Se obtuvieron diferencias en el sexo (predominio de varones en las infecciones invasivas) ($p = 0,03$), frecuencia cardíaca ($p < 0,0001$), frecuencia respiratoria ($p = 0,003$) y porcentaje de segmentados ($p = 0,001$). La PCR no pudo estudiarse porque el número en alguno de los grupos fue escaso. Analizando la fiabilidad diagnóstica con curvas ROC las áreas bajo la curva y la sensibilidad y especificidad según el punto óptimo de corte resultaron poco significativas.

Desde el punto de vista práctico nos han parecido de interés modificar el punto de corte para obtener una especificidad igual o superior al 90 % en infecciones bacterianas en general y en infecciones invasivas (tabla 4), aun sabiendo que la sensibilidad sería variable. En la temperatura con punto de corte 39 °C se obtendría una especificidad del 94 % en las infecciones bacterianas en general y del 97 % en las invasivas si el punto de corte se eleva de 39,5 °C. En relación con los leucocitos, con corte en 15,500 se obtendría el 90 % de especificidad en infecciones bacterianas y del 91 % en las invasivas con 17,500. En el tanto por ciento de segmentados se obtendría especificidad de 91 % con corte en 60 % para infecciones y 63 % para infecciones invasivas. Para los cayados el corte de 4,5 daría una especificidad del 100 %, y del 92 % en corte a 7,5 para infecciones invasivas. En la PCR se obtuvo una especificidad del 96 % con corte en 50 mg/l en las infecciones bacterianas en general; en infecciones invasivas no se pudo estudiar por existir un número escaso de pacientes analizados.

Dentro de los pacientes con cultivos positivos, se realizó estudio de ANOVA de un factor para estudiar las distintas variables tanto de exploración física como analítica.

TABLA 2. Variables que mostraron significación estadística entre los grupos de cultivos positivos y negativos

	Cultivos positivos (n = 430)	Cultivos negativos (n = 430)	Significación (p)
Temperatura (°C)	37,9 ± 0,9	37,7 ± 0,7	0,005
Leucocitos (ml)	12.345 ± 5.530	11.282 ± 4.672	0,003
Segmentados (%)	39,9 ± 18	34,9 ± 17	< 0,001
Linfocitos (%)	49,7 ± 17	51,4 ± 16	< 0,0001
PCR (mg/l)*	55,2 ± 27	10,7 ± 17	< 0,0001

Los resultados están expresados en media y desviación estándar.

*El número de proteínas C reactivas (PCR) estudiadas (86) es inferior al señalado en la cabecera de la tabla.

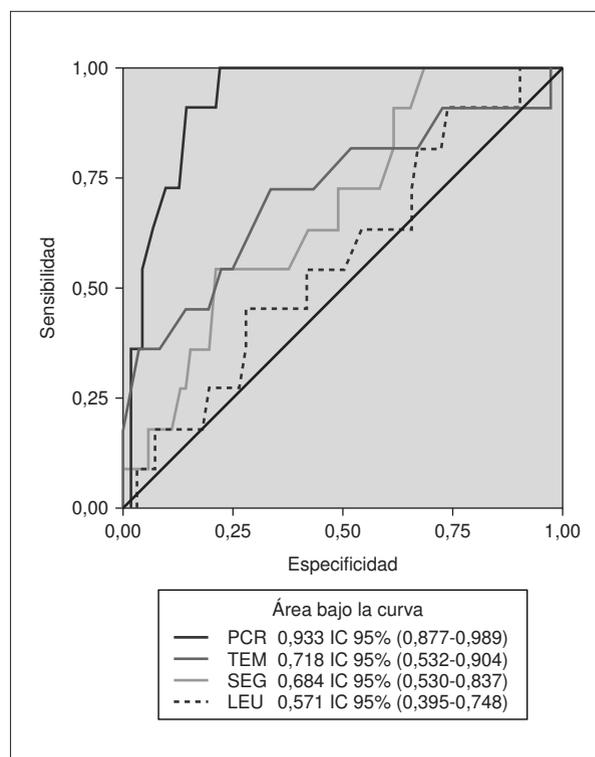


Figura 1. Curvas ROC de las variables con significación estadística. PCR: proteína C reactiva.

TABLA 3. Comparación de las variables con significación estadística en niños con infección invasiva y no invasiva

	Infección invasiva (n=52)	Infección no invasiva (n=378)	Significación (p)
Sexo*	1,32 ± 0,4	1,47 ± 0,5	0,03
Frecuencia cardíaca (lat./min)	150,5 ± 21	137 ± 22	< 0,0001
Frecuencia respiratoria (resp./min)	44,6 ± 12,5	38,7 ± 9,4	0,003
Segmentados (%)	48,7 ± 19	38,8 ± 17	0,001

Los resultados están expresados en media y desviación estándar.

*Codificado: 1, varón; 2, mujer.

TABLA 4. Puntos de corte con especificidad igual o superior al 90 % en infecciones bacterianas invasivas y no invasivas

	Infección bacteriana		Infección invasiva	
	Punto de corte	Especificidad (%)	Punto de corte	Especificidad (%)
Temperatura (°C)	39	94	39,5	97
Leucocitos (ml)	15.500	90	17.500	91
Segmentados (%)	60	91	63	91
Cayados (%)	4,5	100	7,5	92
PCR (mg/l)	29	0,93	NI	NI

NI: número insuficiente de casos estudiados; PCR: proteína C reactiva.

cas, analizando como factor el tipo de cultivo. Las variables de exploración física estudiadas fueron: temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presiones arteriales sistólica y diastólica. Se obtuvo significación estadística entre grupos en la frecuencia cardíaca ($p < 0,0001$) siendo la media mayor para los cultivos de LCR positivos (156 ± 23) siguiendo los hemocultivos, urocultivos y coprocultivos; esta misma significación se observó para la frecuencia respiratoria ($p < 0,0001$), siendo mayor para las meningitis ($47,7 \pm 12$) seguida de hemocultivos, urocultivos y coprocultivos. La presión arterial diastólica también mostró diferencias significativas entre grupos ($p = 0,028$) siendo menor para los hemocultivos positivos (50 ± 14) siguiendo los urocultivos, coprocultivos y cultivos de LCR.

Los datos analíticos estudiados en el grupo de cultivos positivos, tomando como factor el tipo de cultivo fueron: leucocitos, cayados, segmentados y linfocitos. Se obtuvieron diferencias significativas entre los distintos grupos de cultivos para el número de leucocitos ($p = 0,002$) siendo la media mayor para los hemocultivos (13.830 ± 8.300) seguidos de urocultivos, cultivos de LCR y coprocultivos. También se obtuvieron diferencias significativas entre grupos para el tanto por ciento de segmentados ($p = 0,002$) siendo más alta para los hemocultivos (50 ± 19) seguido de los cultivos de LCR, urocultivos y coprocultivos. La PCR no pudo ser estudiada porque algunos de los grupos tenían un escaso número de datos.

Al realizar correlaciones bivariadas entre las distintas variables, además de datos de significación estadística que ya se habían detectado con otras pruebas, interesa señalar algunos hechos relacionados fundamentalmente con la temperatura. Ésta presentó correlación positiva con la edad ($p < 0,0001$), percentil de peso ($p < 0,0001$), número de leucocitos ($p < 0,0001$), tanto por ciento de segmentos ($p < 0,0001$) y cifra de PCR ($p = 0,006$).

DISCUSIÓN

La incidencia de infecciones bacterianas potencialmente graves en niños con edad menor de 12 meses con cultivos centrales positivos fue del 11,7%. Estos datos coinciden con los de otros autores^{4,11,12}, es superior a la señalada por otros¹³ e inferior al porcentaje observado en

algunos trabajos^{14,15}. Creemos que esta cifra de por sí es suficientemente importante como para tenerla en cuenta y justificaría una encuesta bacteriológica amplia además de los estudios clinicoanalíticos habituales.

En cuanto a los datos de exploración física al ingreso resultaron significativas la temperatura ($p = 0,005$) que, a pesar de no tener medias muy diferentes, la significación entre ambos grupos fue alta debido al elevado número de pacientes estudiados en ambos grupos. No obstante, al estudiar la fiabilidad como prueba diagnóstica, la ROC daba un área bajo la curva poco demostrativa (v. fig. 1). Esto vendría a confirmar que, aunque existan diferencias significativas importantes, no siempre tienen un rendimiento diagnóstico adecuado. Sólo una temperatura igual o superior a 39 °C tendría una especificidad del 94%; con un corte de 39,5 °C daría una especificidad del 97% para infecciones invasivas. En algunos trabajos se señalan como puntos de corte óptimo entre 39 y 40 °C¹⁶⁻²²; en otros trabajos se señala un intervalo más amplio entre 38,8 y 41,5 °C⁶.

En relación con la temperatura es necesario destacar que según datos de esta revisión existiría una correlación positiva con la edad ($p < 0,0001$) y percentil de peso ($p < 0,0001$). Este hecho nos vendría a confirmar que un niño en los primeros meses de vida y con un percentil de peso bajo puede ser portador de una infección grave sin que la temperatura sea alta. Clásicamente se ha señalado que en el recién nacido y niño lactante de pocos meses la falta de hipertermia no descartaría una infección potencialmente grave, hecho que se pone de manifiesto en este trabajo. La diferencia encontrada en la temperatura y la edad es señalada también por otros autores^{15,23}.

En relación con los datos analíticos se obtuvo significación estadística para el número de leucocitos ($p = 0,003$), tanto por ciento de segmentados ($p < 0,0001$) y PCR ($p < 0,0001$). En el estudio de la ROC con un punto de corte óptimo en 12.250 leucocitos/ml se obtuvo un área bajo la curva, especificidad y sensibilidad poco demostrativa (v. fig. 1). No obstante, si el punto de corte se establece en 15.500/ml la especificidad subiría al 90%. Otros autores señalan como punto de corte óptimo 15.000 leucocitos^{2,4,11,12,16,18,23-25}. En relación con los segmentados

ocurría algo parecido al número de leucocitos y sólo si el punto de corte se fija en 60 o más, la especificidad subiría del 90%. En algunos trabajos se señala una cifra entre 8.000 y 10.000 neutrófilos totales como punto de corte adecuado^{4,21,26}.

La PCR con punto de corte óptimo de 29 mg/l se obtendría una especificidad (91%) y sensibilidad (86%) aceptables; con punto de corte 50 mg/l la especificidad subiría al 96%. El punto de corte es señalado por algunos entre 26 y 40 mg/l²⁷, otros lo señalan en 40 mg/l²⁷⁻²⁹.

Comparando el rendimiento diagnóstico de la PCR con otros indicadores de infección, es inferior a la procalcitonina, según señalan algunos trabajos²⁷⁻³². En relación con la interleucina, la PCR tendría un mejor rendimiento diagnóstico^{28,32,33}.

Los datos obtenidos en este estudio en relación a los cayados son poco significativos, porque el número de casos estudiados es muy bajo, ya que, como se ha señalado anteriormente, los estudios manuales que se realizan en el laboratorio de urgencias son escasos. No obstante, creemos que sería un dato de interés para el diagnóstico de infección bacteriana sin foco aparente. Otros investigadores^{12,13,20,25,26,32,34} señalan su utilidad para el diagnóstico de infección bacteriana, sobre todo si esta es invasiva.

Desde el punto de vista práctico y con los datos positivos en poder del clínico podrían establecerse unos puntos de corte para las distintas variables con especificidad igual o superior al 90%, sabiendo que la sensibilidad puede ser poco demostrativa. Estos datos se recogen en la tabla 4 y creemos que son de utilidad para confirmar la infección bacteriana, ya sea invasiva o no.

Resumiendo, el 11,7% de los niños ingresados con edad inferior a un año presentaron una infección bacteriana con uno o más cultivos centrales positivos. La temperatura tuvo diferencias significativas entre los grupos con cultivos positivos y negativos, pero el rendimiento diagnóstico estudiado con ROC no fue demasiado eficaz. Sólo cuando la temperatura era igual o superior a 39 °C en las infecciones en general y de 39,5 °C para las infecciones invasivas se obtenía una especificidad adecuada. La temperatura tuvo una correlación positiva con la edad, peso y percentil de peso. Por tanto, en niños pequeños y desnutridos, la temperatura puede no ser elevada aun en presencia de infección grave. En el número de leucocitos se observaron diferencias significativas entre los cultivos positivos y negativos, pero la ROC tampoco fue muy demostrativa; sólo con un punto de corte igual o superior a 15.500 leucocitos en infecciones bacterianas en general y de 17.500 en invasivas se obtuvieron buenas cifras de especificidad. El tanto por ciento de segmentados tuvo diferencias significativas, pero sólo al establecer puntos de corte de 60 en infecciones en general y de 63 en invasivas se obtuvieron datos aceptables de especificidad. En la PCR con un punto de corte óptimo de 29 mg/l, se obtu-

vo un área bajo la curva de 0,93, con una especificidad del 86% y una sensibilidad del 91%; si el punto de corte se eleva a 50 mg/l, la especificidad asciende hasta el 96.

En conclusión, en el momento actual, de acuerdo con otros autores³⁴, y hasta no disponer de forma sistemática de otros indicadores de infección más eficientes, consideramos que la cifra de PCR es un dato fundamental para el diagnóstico de infecciones bacterianas en la unidad de urgencias en niños por debajo de 12 meses de edad.

BIBLIOGRAFÍA

- Slater M, Krug SE. Evidence based emergency medicine: Evaluation and diagnostic testing. Evaluation of the infant with fever without source and evidence based approach. *Emerg Med Clin North Am* 1999;17:97-126.
- Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken GH Jr, Powell KR, et al. Practice guidelines for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Pediatrics* 1993;92:1-12.
- Ruiz Contreras J, Carreño Guerra P. Fiebre sin foco en el lactante. En: Álvarez Calatayud G, Manrique Martínez I, Gómez Campderá JA, editors. Guía de tratamiento de las enfermedades infecciosas en urgencias pediátricas, 1ª ed. Madrid: Drug Farma, 2002; p. 49-56.
- Baker MD. Evaluation and management of infants with fever. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:1061-71.
- Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics* 2001;108:311-6.
- Crawford MB. Pediatrics, bacteremia and sepsis. *EMedicine Journal* (serial online) 2001. Disponible en: URL: <http://www.emedicine.com/emerg/topic364.htm>.
- Jaskiewicz JA, McCarthy 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. Febrile infant collaborative study group. *Pediatrics* 1994;94:390-6.
- Baker MD, Bell LM, Avner JR. Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *N Engl J Med* 1993;329:1437-41.
- 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.
- Burgueño MJ, García Bastos JL, González Buitrago JM. Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas. *Med Clin (Barc)* 1995;104:661-70.
- 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? *Clin Pediatr* 2000;39:81-8.
- Rehm KP. Fever in infants and children. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:83-8.
- Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Urgencias en Pediatría. El niño febril. Resultados de un estudio multicéntrico. *An Esp Pediatr* 2001;55:5-10.
- Crain EF, Shelov SP. Febrile infants: Predictors of bacteremia. *J Pediatr* 1982;101:686-9.
- Bonadio WA, Romine K, Gyuro J. Relationship of fever magnitude to rate of serious bacterial infections in neonates. *J Pediatr* 1990;116:733-5.

16. Bass JW, Steele RW, Wittler RR, Weisse ME, Bell V, Heisser AH, et al. Antimicrobial treatment of occult bacteremia: A multicenter cooperative study. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:466-73.
17. Fleisher GR, Rosenberg N, Vinci R, Steinberg J, Powell K, Christy C, et al. Intramuscular versus oral antibiotic therapy for the prevention of meningitis and other bacterial sequelae in young, febrile children at risk for occult bacteremia. *J Pediatr* 1994;124:504-12.
18. Carroll WL, Farrell MK, Singer JI, Jackson MA, Lobel JS, Lewis ED. Treatment of occult bacteremia: A prospective randomized clinical trial. *Pediatrics* 1993;72:608-12.
19. Jaffe DM, Tanz RR, Davis AT, Henretig F, Fleisher G. Antibiotic administration to treat possible occult bacteremia in febrile children. *N Engl J Med* 1987;317:1175-80.
20. Comité de maladies infectieuses et d'immunisation, Société canadienne de pédiatrie. Approche thérapeutique de l'enfant de 1 à 36 mois souffrant de fièvre sans foyer d'infection. *Pediatr Child Health* 1996;1:46-50.
21. Kuppermann N, Fleisher GR, Jaffe DM. Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children. *Ann Emerg Med* 1998;31:679-87.
22. McCarthy PL, Grundy GW, Spiesel SZ, Dolan TF. Bacteremia in children: An outpatient clinical review. *Pediatrics* 1976;57:861-8.
23. Baraff LJ, Schriger DL, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken GH Jr, et al. Management of the young febrile child. Commentary on practice guidelines. *Pediatrics* 1997;100:134-6.
24. Kramer MS, Shapiro ED. Management of the young febrile child: A commentary on recent practice guidelines. *Pediatrics* 1997;100:128-34.
25. Jay W, Park MD. Fever without source in children. Recommendations for outpatient care in those up to 3. *Postgrad Med* 2000;107:259-66.
26. Kramer MS, Tange SM, 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* 1993;46:349-57.
27. Fernández López A, Luaces Cubells C, Valls Tolosa C, Ortega Rodríguez J, García García JJ, Mira Vallet A, et al. Procalcitonina para diagnóstico precoz de infección bacteriana invasiva en el lactante febril. *An Esp Pediatr* 2001;55:321-8.
28. Galetto A, Gervaix A, Zamora S, Vadas L, Roux P, 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;160:95-100.
29. Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Dieguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med* 2000;27:211-5.
30. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: Comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999;81:417-21.
31. Grendel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guérin S, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. Viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:875-81.
32. McCarthy PL, Jekel JF, Dolan TF Jr. Temperature greater than or equal to 40 C in children less than 24 months of age: A prospective study. *Pediatrics* 1977;59:663-8.
33. Rodríguez Fernández LM, Suárez Rodríguez A, Marugán de Miguelsanz JM. Interleuquinas. ¿Qué aportan en el estudio del enfermo renal? En: XIII Reunión Internacional de Avances en Nefrología Pediátrica; 2002 Mayo 16-17; Oviedo, España.
34. 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;108:1275-9.