

## Utilidad de los parámetros clínicos y de laboratorio básicos para predecir infección bacteriana seria en menores de 3 meses que se hospitalizan por síndrome febril sin foco

### Utility of basic clinical and laboratory parameters to predict Serious Bacterial Infection in children younger than 3 months old hospitalized for Febrile Syndrome without Source

Macarena Moya I.<sup>a</sup>, Bernardita Couble P.<sup>b</sup>, Cecilia Piñera M.<sup>a,c</sup>, Thelma Suau C.<sup>a,c</sup>, Ana Fritis L.<sup>d</sup>, Carolina Roa R.<sup>c,g</sup>, Romina Valenzuela<sup>d,g</sup>, Abraham Gajardo C.<sup>e,f</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Campus Sur Universidad de Chile

<sup>b</sup>Servicio de Salud Arica, Chile

<sup>c</sup>Hospital Exequiel González Cortés, Chile

<sup>d</sup>Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Chile

<sup>e</sup>Departamento de Medicina Interna, Unidad de Paciente Crítico, Hospital Clínico Universidad de Chile

<sup>f</sup>Laboratorio de estrés oxidativo, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

<sup>g</sup>Enfermera

Recibido: 20 de junio de 2019; Aceptado: 30 de octubre de 2019

#### ¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El diagnóstico y tratamiento del lactante febril sin foco menor de 3 meses sigue siendo un motivo de discusión en la práctica clínica. Existen variadas estrategias y criterios para definir bajo riesgo de Infección bacteriana seria, mas no se cuenta con criterios que permitan determinar alto riesgo de IBS y que incluyan valor de Proteína C reactiva u otros biomarcadores disponibles.

#### ¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Si bien no fue posible establecer parámetros clínicos ni de laboratorio que permitan identificar a menores de 3 meses con alto riesgo de IBS, si reafirma su utilidad como indicadores de bajo riesgo entre los pacientes que se hospitalizan por SFSE. Es necesario evaluar otros elementos clínicos y de laboratorio para los que no se ha determinado valores que pudieran permitir discriminar a los pacientes con alto riesgo de IBS de aquellos que cursan con infecciones virales.

#### Resumen

Un 20% de los niños con síndrome febril se presenta como síndrome febril sin foco (SFSE). Las estrategias de manejo en este grupo presentan alta sensibilidad, pero baja especificidad. **Objetivos:** Caracterizar las infecciones bacterianas serias (IBS) en menores de 3 meses hospitalizados por SFSE, y evaluar utilidad de parámetros clínicos y de laboratorio en la identificación de pacientes con alto riesgo de IBS. **Pacientes y Método:** Estudio prospectivo en pacientes < 3 meses hospitalizados entre

#### Palabras clave:

Fiebre;  
Síndrome febril sin foco;  
Infección bacteriana seria;  
Proteína C reactiva;  
Aspecto tóxico

Correspondencia:  
Macarena Moya I.  
mm.maca@gmail.com

Cómo citar este artículo: Rev Chil Pediatr. 2020;91(2):199-208. DOI: 10.32641/rchped.v91i2.1261

enero 2014 y noviembre 2015 por SFSF en dos hospitales pediátricos de la Región Metropolitana. Criterios de inclusión: edad 4 días - 3 meses, fiebre  $> 38^{\circ}\text{C}$  de  $< 72$  h de evolución sin causa demostrable. Criterios de exclusión: uso de antimicrobianos hasta 7 días previo a su ingreso, prematuros  $< 34$  semanas, peso de nacimiento  $< 2$  kg e inmunocomprometidos. Se registraron datos demográficos, clínicos, y exámenes de laboratorio, hemograma y PCR, diagnóstico de egreso, IBS descartada, IBS probable o confirmada. **Resultados:** 32% de los pacientes egresó con diagnóstico de IBS, 28% con diagnóstico de infección viral o probablemente viral, 34% con diagnóstico de SFSF no especificado y 6% SFSF por otras causas. No se encontraron diferencias significativas en PCR, leucocitosis, aspecto tóxico ni horas de fiebre al ingreso al comparar los grupos con y sin IBS ( $p > 0,05$ ). La combinación de parámetros clínicos y de laboratorio mostro sensibilidad de 27%, especificidad de 90%, VPP 60% y VPN 71%. **Conclusión:** No fue posible establecer que parámetros clínicos y de laboratorio permitan identificar menores de 3 meses con alto riesgo de IBS, manteniendo su utilidad como indicadores de bajo riesgo. Es necesario contar con otros elementos clínicos y de laboratorio que permitan discriminar IBS de infecciones virales.

## Abstract

In 20% of children with febrile syndrome, it appears as fever of unknown origin (FUO) syndrome. Management strategies in this group have high sensitivity but low specificity. **Objectives:** To characterize serious bacterial infections (SBI) in children younger than three months old hospitalized because of FUO syndrome and to evaluate the utility of clinical and laboratory parameters in the identification of patients that are at high risk of SBI. **Patients and Method:** Prospective study in patients aged  $< 3$  months hospitalized due to FUO syndrome between January 2014 and November 2015 in two pediatric hospitals in the Metropolitan Region. Inclusion criteria: age 4 days - 3 months, fever  $> 38^{\circ}\text{C}$  longer than 72 hours after onset without demonstrable cause. Exclusion criteria: antimicrobial use up to 7 days before admission, preterm infants  $< 34$  weeks, birth weight  $< 2$  kg, and immunocompromised. Demographic, clinical, and laboratory tests data were recorded as well as blood count and CRP, discharge diagnosis, and ruled out, probable or confirmed SBI. **Results:** 32% of the patients were discharged with diagnosis of SBI, 28% with diagnosis of viral or probably viral infection, 34% with diagnosis of not specified FUO syndrome, and 6% due to other causes. There were no significant differences in the CRP value, altered WBCs count, toxic aspect, or hours of fever at the admission when comparing groups with and without SBI ( $p < 0.05$ ). The combination of clinical and laboratory parameters showed 27% of sensitivity, 90% of specificity, 60% of PPV, and 71% of NPV. **Conclusion:** It was not possible to establish clinical and laboratory parameters that allow the identification of children younger than 3 months old at high risk of SBI, however, they maintain their value as low risk indicators. It is necessary further investigation of other clinical and laboratory elements that allow discriminating SBI from viral infections.

## Keywords:

fever;  
fever of unknown origin;  
serious bacterial infection;  
C reactive protein;  
toxic aspect

## Introducción

La fiebre corresponde a una respuesta fisiológica ante agresiones infecciosas y no infecciosas<sup>1,2</sup>. Es uno de los motivos de consulta más frecuentes en pediatría, representando entre 40 y 60% de las consultas en servicios de urgencia y entre 20 a 30% de las consultas ambulatorias<sup>3,4</sup>.

La gran mayoría de los niños con fiebre tienen evidencia clínica de un foco infeccioso aparente, sin embargo cerca de 20% se presentan como un Síndrome Febril Sin Foco (SFSF), que se define como la presencia de temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$  de menos de 72 h de evolución sin una causa demostrable luego de la realización de una anamnesis y examen físico exhaustivos<sup>5,6</sup>.

En la mayoría de los casos el SFSF se debe a infec-

ciones virales autolimitadas, pero éstas pueden ser clínicamente indistinguibles de infecciones bacterianas serias (IBS), particularmente en los lactantes menores de 3 meses, entre las cuales encontramos: infección del tracto urinario (ITU), bacteriemia oculta (BO), neumonía, infección osteoarticular y meningitis bacteriana aguda (MBA); siendo la ITU la causa más frecuente de IBS en todas las edades<sup>5-7</sup>.

El diagnóstico precoz de IBS es esencial para reducir la morbimortalidad asociada a los diagnósticos etiológicos. Sin embargo identificar IBS en niños menores de tres meses es difícil, ya que en este grupo los síntomas son inespecíficos y pueden ser evaluados en estadios tempranos de enfermedad donde la severidad de una IBS aún no es evidente<sup>11,12</sup>.

Se han descrito 4 estrategias para el enfrentamiento

de niños con SFSF menores de 3 meses: Criterios de Rochester, Boston, Philadelphia y Pittsburgh<sup>5</sup>. El objetivo de ellos es identificar a los niños de bajo riesgo de presentar una IBS utilizando una combinación de factores que incluyen la historia clínica, examen físico y exámenes de laboratorio básicos, permitiendo así su manejo ambulatorio<sup>13,14</sup>. Estos criterios tienen buena sensibilidad pero su especificidad es baja para detectar IBS, fallando en diagnosticar incluso casos de MBA<sup>15-17</sup>.

Desde el punto de vista clínico, se ha descrito ampliamente el aspecto tóxico (AT) para predecir la presencia de sepsis y MBA<sup>5,8</sup>. Sin embargo, el AT por sí mismo tiene una sensibilidad de un 58,1% y una especificidad de 68,1% para estas infecciones<sup>13</sup>.

Una amplia variedad de marcadores hematológicos, como recuento de glóbulos blancos, y bioquímicos, como Proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT), se han investigado para la evaluación inicial de sepsis<sup>18</sup>. Por ello se recomienda su uso combinado como complemento a la clínica, en valoración de gravedad inicial de la infección y seguimiento de la evolución<sup>13,14</sup>.

Dados los antecedentes descritos, tanto el diagnóstico como el tratamiento del lactante febril menor de 3 meses sigue siendo un motivo de discusión en la práctica clínica diaria. Si bien existen variadas estrategias y criterios para definir bajo riesgo de IBS, no se cuenta con criterios que permitan determinar alto riesgo de IBS y que incluyan valor de PCR u otros biomarcadores disponibles como PCT<sup>17,19,20</sup>.

Por otro lado, en la literatura latinoamericana y chilena, el estudio de parámetros clínicos y de laboratorio en pacientes con SFSF se ha desarrollado fundamentalmente en unidades de urgencia y se extienden hasta los 36 meses, sin hacer referencia específica a los menores de 3 meses.

Los objetivos de este estudio son: 1) Caracterizar y describir la prevalencia de IBS en pacientes menores de tres meses hospitalizados por SFSF y; 2) Evaluar la utilidad de parámetros clínicos (aspecto tóxico, duración de la fiebre) y de laboratorio (PCR, hemograma) en la identificación de pacientes con alto riesgo de IBS.

## Pacientes y Método

Estudio observacional, prospectivo y analítico que incluyó a todos los pacientes menores de 3 meses hospitalizados entre Enero de 2014 y Noviembre de 2015 por SFSF en dos hospitales pediátricos de la Región Metropolitana, Hospital Dr. Exequiel González Cortés (HEGC) y Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna (HLCM), en las unidades clínicas de hospitalización de Lactantes, Servicio de Urgencia (SU), Pediatría Indiferenciada y Unidad de Paciente Crítico. Se consideraron como criterios de inclusión: Pacientes con edad

entre 4 días y 3 meses de vida, hospitalización por SFSF definido en los SU como la presencia de temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$  de menos de 72 h de evolución sin una causa demostrable luego de la realización de una anamnesis y examen físico exhaustivos en pacientes menores de 90 días, con exámenes de laboratorio (Hemograma, PCR, Orina completa, Urocultivo y Hemocultivos) realizados o por tomar. Fueron excluidos aquellos pacientes con SFSF sin haber egresado de maternidad o Neonatología, con antecedente de hospitalización previa, uso de antimicrobianos dentro de 7 días previo a su ingreso, prematuros menores a 34 semanas, peso de nacimiento  $< 2$  kg e inmunocomprometidos.

Los pacientes con diagnóstico de SFSF se reclutaron a su ingreso a la unidad clínica y se solicitó la firma del consentimiento informado a sus tutores legales. Posteriormente se confeccionó una ficha clínica para cada paciente, donde se registraron en forma retrospectiva datos demográficos, cumplimiento de criterios de inclusión/exclusión, presencia de signos clínicos incluidos en la definición de AT presentes y consignados en la dato de atención y/o ficha clínica del SU, duración e intensidad de la fiebre (previo y posterior al ingreso, horas totales de fiebre y temperatura mayor presentada), hemograma y PCR al ingreso o dentro de las primeras 24 h desde su hospitalización, diagnóstico de egreso (IBS descartada, IBS probable o confirmada) y la evolución durante la hospitalización. Todos los pacientes fueron tratados de acuerdo a las normas locales vigentes en cada centro y según criterio clínico de su médico tratante. Los datos se tabularon en una tabla diseñada en Excel. El estudio fue aprobado por los Comité de Ética de ambos hospitales, los cuales se alinean a la declaración de Helsinki.

## Definiciones operacionales

- *Infección Bacteriana Seria (IBS)*:
  - *Probable*: Síndrome febril agudo con sospecha de probable etiología bacteriana determinado por leucocitosis ( $> 15.000/\text{mm}^3$ ), leucopenia ( $< 5.000/\text{mm}^3$ ), recuento absoluto de baciliformes  $> 1.500/\text{mm}^3$  (6), recuento de neutrófilos  $> 10.000/\text{mm}^3$  (21) o en menores de 1 mes: I/T  $> 0,1$ , I/M  $> 0,2$  (22,23), PCR  $> 90\text{mg/l}$  (24), o *shock* durante su evolución, en que no se logra precisar un foco o aislar bacterias de fluidos estériles.
  - *Confirmada*:
    - *Bacteriemia*: Hemocultivo positivo a una bacteria patógena (*Staphylococcus coagulasa negativa* se interpretará como contaminación)<sup>25</sup>.
    - *Infección del tracto urinario*: Urocultivo con  $> 10.000$  UFC en orina por sondeo o cateterismo vesical transitorio, o  $> 100.000$  UFC en orina tomada por recolector y sedimento de orina alterado<sup>5</sup>.

- *Neumonía condensante*: Por radiografía de tórax<sup>6</sup>.
- *Infección osteoarticular*: sospecha clínica fundada asociada a elevación de parámetros inflamatorios. Presencia de cultivos positivos de tejido o líquido estéril y/o gammagrafía compatible<sup>26</sup>.
- *Meningitis bacteriana*: Líquido cefalorraquídeo compatible (tinción de Gram positiva, > 10 glóbulos blancos en pacientes entre 1 y 3 meses y > 20 en recién nacidos, > 70% de polimorfonucleares neutrófilos, glucorraquia < 40 mg/dL) o Cultivo LCR positivo<sup>5</sup>.
- *Meningitis viral o aséptica*: Líquido cefalorraquídeo compatible (tinción de Gram negativa, > 10 glóbulos blancos en pacientes entre 1 y 3 meses y > 20 en recién nacidos, con predominio de mononucleares y normoglucorraquia > 50 mg/dL o > 50% de la glicemia plasmática).
- *Aspecto Tóxico*: Evaluación clínica, dentro de las primeras 24 h desde su ingreso, con presencia de alguno de los siguientes criterios: cianosis, hipoactividad o letargo, hiperventilación o hipoventilación, signos de mala perfusión, taquicardia, deshidratación (sin pérdidas patológicas), alteración del color (gris), aspecto marmóreo o moteado, irritabilidad, alteraciones en la interacción con el medio, hipotonía<sup>5,6,19</sup>.
- *Nivel de PCR alterado*: En menores de 28 días > 10 mg/L<sup>27</sup> y en pacientes entre 1 y 3 meses > 90 mg/L<sup>24</sup>.
- *Alteración del recuento leucocitario*: leucocitosis (> 15.000/mm<sup>3</sup>) o leucopenia (< 5.000/mm<sup>3</sup>)<sup>6</sup>, recuento de neutrófilos > 10.000/mm<sup>3</sup> (21) y recuento absoluto de baciliformes > 1.500/mm<sup>3</sup> (6), o índices inmaduros/totales (IT) > 0,1 e índice inmaduros/maduros (IM) > 0,2 en recién nacidos<sup>22,23</sup>. La fórmula IT corresponde al total de neutrófilos inmaduros dividido por el total de neutrófilos (segmentados más inmaduros), mientras que el índice IM corresponde al total de neutrófilos inmaduros dividido por el total de segmentados (sin incluir a los inmaduros).

### Análisis estadístico

Las características demográficas y clínicas de los pacientes con y sin IBS se analizaron como promedios y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico según seguían o no una distribución normal, y como porcentaje en el caso de las variables cualitativas. La comparación entre grupos se hizo con prueba U de Mann-Whitney y prueba exacta de Fisher, considerando una diferencia estadísticamente significativa un  $p < 0,05$ . Se calcularon odds ratio (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC) para cada una de las posibles variables predictoras de IBS mediante modelos

de regresión logística, ajustando por potenciales confundidores. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa Stata 12.

### Resultados

Entre enero de 2014 y noviembre de 2015, se enrolaron un total de 100 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. La mediana de edad fue de 30,5 días con rango intercuartílico (RIC) entre 17 y 46. 69% fueron hombres, un 55% menores de 28 días, y la mayor parte de ellos ingresó en otoño (39%). Se registraron diferencias estadísticamente significativas en las características basales al ingreso de los pacientes con y sin IBS salvo en el tipo de lactancia y peso de nacimiento (tabla 1).

El 32% de los pacientes egresó con diagnóstico de IBS probable y/o confirmada, de ellos el diagnóstico más frecuente correspondió a ITU (78,12%), seguido de bacteriemia (12,5%) y onfalitis (6,2%). No hubo pacientes egresados con diagnóstico de meningitis bacteriana aguda ni neumonía. Por otro lado, un 28% de los lactantes egresaron con diagnóstico de infección viral o probablemente viral, entre las cuales el diagnóstico más frecuente correspondió a gastroenteritis aguda (17%), infección respiratoria alta (17%), infección respiratoria baja (17%), exantema viral (17%) y meningitis viral (13,8%). El 34% egresó con diagnóstico de SFSF no especificado y 6% de los pacientes egresó como SFSF por otras causas: sobreabrigo, post vacuna e hipoalimentación (tabla 2). No se encontraron diferencias significativas en cuanto al valor de PCR al ingreso, leucocitos alterados, aspecto tóxico ni horas de fiebre al comparar los grupos con y sin IBS ( $p > 0,05$ ). Tampoco se encontraron diferencias significativas al excluir del análisis las IBS probables (tabla 3).

Respecto a la evolución clínica (tabla 4), la estadía hospitalaria presentó una mediana de 5 días (RIC 4-7), requiriendo UCI un 9% de los pacientes y antimicrobianos en el 95% con un mediana de 6 días (RIC 4-10). Al desglosar el uso de tratamiento antimicrobiano, se observó que el grupo no IBS lo recibió en un 96% de los casos. En las características descritas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que desarrollaron y los que no desarrollaron IBS.

Para evaluar el valor predictivo de los parámetros de laboratorio y clínicos en estudio, se construyeron modelos de regresión logística crudos (sólo con una de las variables predictoras de interés) y modelos ajustados por edad, sexo y hospital de ingreso. Además, se construyó un modelo que incluía a todas las variables de interés de manera conjunta, y se evaluó el valor predictivo de éstas en forma cruda y ajustada. En este aná-

**Tabla 1. Características basales de la muestra**

	Total (n = 100)	Con IBS (n = 32)	Sin IBS (n = 68)	p-value
Hospital, n (%)				0,665 <sup>b</sup>
- HEGC	58 (58,00%)	20 (62,50%)	38 (55,88%)	
- HLCM	42 (42,00%)	12 (37,50%)	30 (44,12%)	
Sexo, n (%)				<b>0,000<sup>b</sup></b>
- Masculino	69 (69,00%)	30 (93,75%)	39 (57,35%)	
- Femenino	31 (31,00%)	2 (6,25%)	29 (42,65%)	
Edad (días), Mediana (RIC)	30,5 (17-46)	42 (20,5-60)	28 (16-38)	<b>0,0067<sup>a</sup></b>
Grupo de edad, n (%)				0,084 <sup>b</sup>
- Menos de 28 días	55 (55,00%)	22 (68,75%)	33 (48,53%)	
- 28 días o más	45 (45,00%)	10 (31,25%)	35 (51,47%)	
Peso nacimiento (g), Mediana (RIC)	3380 (3108-3792,5)	3499 (3290-3822,5)	3265 (3050-3702,5)	0,0515 <sup>a</sup>
Periodo del Ingreso, n (%)				<b>0,041<sup>b</sup></b>
- Verano	29 (29,00%)	5 (15,62%)	24 (35,29%)	
- Otoño	39 (39,00%)	17 (53,12%)	22 (32,35%)	
- Invierno	7 (7,00%)	4 (12,50%)	3 (4,41%)	
- Primavera	25 (25,00%)	6 (18,75%)	19 (27,94%)	
Tipo de lactancia, n (%)				0,578 <sup>b</sup>
- Materna exclusiva	60 (60,00%)	17 (53,12%)	43 (63,24%)	
- Materna + Fórmula	31 (31,00%)	12 (37,50%)	19 (27,94%)	
- Solo fórmula	9 (9,00%)	3 (9,38%)	6 (8,82%)	
Vacunación 2 meses, n (%)				<b>0,034<sup>b</sup></b>
- Sin vacuna	89 (89,00%)	25 (78,12%)	64 (94,12%)	
- Con vacuna	11 (11,00%)	7 (21,88%)	4 (5,88%)	

HEGC: Hospital Dr. Exequiel González Cortés; HLCM: Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna; RIC: Rango intercuartílico; IBS: Infección bacteriana seria. Los p-values indicados corresponde a prueba de Mann-Whitney<sup>a</sup> y exacta de Fisher<sup>b</sup>, indicándose en negrita los valores significativos ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 2. Diagnósticos de egreso por grupo**

Grupo (% del total)	Diagnósticos	n		
IBS (32%)	ITU	25		
	BO	4		
	Onfalitis	2		
	IBS probable	1		
No IBS (68%)	Viral o probablemente viral (28%)	GEA	5	
		IRA alta	5	
		Exantema viral	5	
		Meningitis viral	4	
		IRA baja	2	
		Otro	7	
		Síndrome febril por otras causas (6%)	Hipoalimentación	3
			Sobrealbrigo	2
Post vacuna	1			
Síndrome febril no especificado (34%)	-	34		

IBS: Infección bacteriana seria; ITU: Infección del tracto urinario; BO: Bacteriemia oculta; GEA: Gastroenteritis aguda; IRA: Infección respiratoria aguda.

**Tabla 3. Resultados clínicos en pacientes con y sin infección bacteriana severa**

	Total (n = 100)	Con IBS (n = 32)	Sin IBS (n = 68)	p-value
Días de hospitalización, mediana (RIC)	5 (4-7)	5 (4-6)	5 (4-7)	0,662 <sup>b</sup>
Uso de antibiótico, n (%)	95 (95%)	32 (100%)	64 (95,52%)	1,000 <sup>b</sup>
Días de antibiótico, mediana (RIC)	6 (4-10)	7 (4-10)	5,5 (4-9,5)	0,511 <sup>a</sup>
Necesidad de UPC, n (%)	9 (9%)	2 (6,06%)	7 (10,45%)	0,714 <sup>b</sup>

RIC: Rango Intercuartílico; UPC: Unidad de paciente crítico, IBS: Infección bacteriana seria. Los p-values indicados corresponde a prueba de Mann-Whitney<sup>a</sup> y exacta de Fisher<sup>b</sup>.

**Tabla 4. Parámetros de laboratorio y clínicos en estudio**

	Total (n = 100)	Con IBS (n = 32)	Sin IBS (n = 68)	p-value
Alteración PCR, n (%)	24 (24%)	10 (31,25%)	14 (20,58%)	0,327 <sup>b</sup>
Alteración leucocitos, n (%)	44 (44,90%)	12 (37,5%)	32 (47,05%)	0,2840 <sup>b</sup>
Horas de fiebre total, Mediana (RIC)	18,5 (5-37,5)	19 (5-44)	18 (6-37)	0,982 <sup>a</sup>
Aspecto tóxico, n (%)	22 (22%)	9 (28,13%)	13 (19,12%)	0,443 <sup>b</sup>

IBS: Infección bacteriana seria; RIC: Rango Intercuartílico; PCR: Proteína C reactiva. Los p-values indicados corresponde a prueba de Mann-Whitney<sup>a</sup> y exacta de Fisher<sup>b</sup>.

**Tabla 5. Efecto predictor de infección bacteriana severa (IBS) de los parámetros clínicos y de laboratorio**

Modelo	OR crudo	OR ajustado
Horas de fiebre total	0,999 (IC: 0,983 - 1,016)	0,995 (IC: 0,977 - 1,013)
Aspecto tóxico	1,558 (IC: 0,587 - 4,136)	1,279 (IC: 0,451 - 3,627)
Alteración PCR	1,3 (IC: 0,499 - 3,387)	1,423 (IC: 0,525 - 3,855)
Alteración leucocitos	0,589 (IC: 0,249 - 1,392)	0,504 (IC: 0,205 - 1,241)
Combinado		
- Horas de fiebre	0,996 (IC: 0,979 - 1,013)	0,989 (IC: 0,969 - 1,009)
- Aspecto tóxico	1,957 (IC: 0,692 - 5,540)	1,482 (IC: 0,494 - 4,445)
- Alteración PCR	1,714 (IC: 0,609 - 4,819)	2,241 (IC: 0,741 - 6,778)
- Alteración leucocitos	0,481 (IC: 0,192 - 1,206)	0,383 (IC: 0,145 - 1,014)

OR: odds ratio. Se indican los OR obtenidos por modelos de regresión logística considerando solo la variable indicada (modelo crudo) o ajustado (por sexo, edad y hospital). El modelo considera todas las variables anteriores en un solo modelo (horas de fiebre, aspecto tóxico, alteración de PCR y leucocitos).

lisis ninguna de las variables clínicas y de laboratorio de interés mostró un odds ratio (OR) significativo para predecir el desarrollo de IBS (tabla 5). La combinación de los parámetros clínicos y de laboratorio mostraron una sensibilidad del 27% y una especificidad del 90%, con un VPP de 60% y un VPN de 71% para diagnóstico de IBS.

## Discusión

Así como la fiebre es uno de los principales motivos de consulta en los servicios de urgencia pediátricos, el SFSF es una de las entidades que causa mayor incertidumbre en el clínico, dado que si bien existen herramientas para identificar a los pacientes de bajo



riesgo de IBS, no existen herramientas que permitan identificar en forma fehaciente aquellos pacientes que se beneficiarán de un manejo agresivo y diferenciarlos de aquellos que cursan con infecciones virales que podrían ser tratadas de manera ambulatoria.

En este estudio, se enrolaron 100 niños menores de 3 meses con SFSF, llamando la atención la alta proporción de sexo masculino (69%), así como también de IBS en los menores de tres meses hombres (93,75%). Esto ha sido descrito como tendencia pero sin significancia estadística en estudios previos<sup>8,34,35</sup>. Al realizar el análisis estadístico ajustado para evaluar el efecto modificador del sexo, el rango etario y la interacción de ambos en las variables estudiadas, esta diferencia no resultó ser significativa, por lo que no es posible definirlo como factor de riesgo de IBS por si solo ni en conjunto con otras variables. Por otro lado, sabemos que la ITU febril es la principal causa de SFSF en menores de tres meses que se hospitalizan, algo que también se observó en esta serie, y que es más frecuente en pacientes de sexo masculino a edades menores a 30 días<sup>36,37</sup>. Al considerar que el 55% del total de pacientes estudiados tenían una edad menor o igual a 28 días al momento del ingreso, la ITU febril como diagnóstico podría explicar el predominio masculino entre los pacientes que presentaron IBS<sup>38,39</sup>.

En la serie presentada encontramos que las IBS, probables y/o confirmadas, alcanzan un 32% del total. Esta cifra se encuentra por sobre el 20% descrito en la literatura internacional<sup>5,28,29</sup>. Sin embargo, la mayoría de los estudios sobre los que se basa esta estimación, han evaluado pacientes de hasta 36 meses de edad en servicios de urgencia, a diferencia de este estudio, que incluyó sólo menores de 3 meses y hospitalizados por SFSF. El enrolamiento de pacientes hospitalizados puede constituir un sesgo de selección y de denominación que podría explicar la mayor prevalencia de IBS en nuestro grupo versus aquellos donde el reclutamiento ocurrió en servicios de urgencia, ya que los pacientes con menor riesgo de IBS pudieron ser dados de alta con seguimiento ambulatorio desde el servicio de urgencias. Dentro de las causas de IBS, ITU sigue siendo la principal causa, similar a lo descrito en la literatura nacional e internacional, donde en menores 24-36 meses la ITU representa el 70-80% de las IBS<sup>30-32</sup>. La frecuencia de bacteriemia observada, de 12,1%, es mayor que la descrita en la literatura (1-2%)<sup>8,10</sup>, y la frecuencia de infecciones virales, menor a lo publicado<sup>8</sup>. Esto puede responder también a los factores antes descritos. Un estudio argentino que incluyó 201 pacientes menores a 24 meses hospitalizados con diagnóstico de SFSF obtuvo cifras similares a las descritas en nuestra serie, con un 34,8% de pacientes con IBS<sup>30</sup>.

En nuestra serie no observamos neumonías bacterianas, esto podría explicarse por la presencia de ha-

llazgos clínicos sugerentes de foco respiratorio (tos, coriza, crépitos) al momento de la evaluación inicial lo que lleva a hospitalizar a estos pacientes con un diagnóstico específico y no como SFSF. También es importante destacar el alto porcentaje de meningitis virales de nuestra serie<sup>8,13</sup>, que se debe analizar en el contexto epidemiológico particular a nivel nacional durante el segundo semestre del año 2015, donde se observó un aumento de los casos de meningoencefalitis virales en todos los rangos etarios<sup>33</sup>.

Respecto a la evolución clínica, llama la atención que el 95% de los pacientes recibieron antimicrobianos por un tiempo de 6 días (RIC 4-10) y que no existen diferencias significativas al comparar los grupos con y sin IBS. Un estudio realizado en Filadelfia demostró que el 87% de los de los hemocultivos tomados en servicio de urgencia muestran detección bacteriana a las 24 h de incubación y un 99% a las 72 h<sup>40</sup>. Mientras que un estudio realizado en HEGC mostró que todos los patógenos aislados en hemocultivos de pacientes menores de 3 meses con SFSF fueron detectados antes de las 24 h de incubación<sup>41</sup>. Pese a que no se cuenta con normas establecidas en los servicios clínicos participantes del estudio ni existe aún una recomendación sobre tiempos de observación en menores de 3 meses con SFSF, por lo que la duración del tratamiento antimicrobiano fue determinada por cada médico tratante, es posible plantear que 48 h desde la toma de hemocultivos sea suficiente para descartar una BO, evidenciando una demora en el retiro de los antimicrobianos y demora en el alta hospitalaria en presencia de un cuadro del grupo no IBS, exponiéndolos además a mayor riesgo de infecciones asociadas a la atención de salud.

Se planteó que los síntomas y signos constituyentes del AT así como la evolución de la curva febril podrían ser predictores de mayor riesgo de IBS, lo que no se demostró en este estudio. Existe un pequeño estudio belga (n = 31) que evaluó distintas características clínicas al momento de la primera atención en el servicio de urgencia, sugiriendo que éstas tendrían valor en la exclusión de IBS pero no así en su confirmación<sup>42</sup>. Por otro lado, un estudio australiano que propone algoritmos diagnósticos basados en la sintomatología al momento de la evaluación inicial, encontró que algunos signos y síntomas por sí solos pueden ser predictores de IBS específicas como ITU, bacteriemia y neumonía<sup>43</sup>. En un estudio chileno realizado en menores de 36 meses que consultaban al SU por fiebre, la presencia de AT fue indicador de MBA y sepsis/bacteriemia, pero no de otras IBS como ITU o neumonía<sup>8</sup>. Es importante comentar que la definición de AT es subjetiva y observador dependiente y que para este estudio no se utilizaron escalas o sistemas de puntajes para su valoración.

Respecto a la evaluación de parámetros de laboratorio, tradicionalmente se ha dado valor de bajo riesgo

de IBS en niños de 1 a 3 meses a recuentos de glóbulos blancos menores a 15.000/mm<sup>3</sup>, mayores a 5.000/mm<sup>3</sup> y baciliformes menores a 1.500/mm<sup>3</sup> (5,6,34). En un estudio prospectivo de niños menores de 3 meses con temperatura mayor a 40°C, aquellos con recuento de glóbulos blancos  $\geq 15,000/\text{mm}^3$  tuvieron un riesgo tres veces mayor de bacteriemia al compararlos con aquellos con recuento leucocitario  $< 15,000/\text{mm}^3$ , con un VPP para bacteriemia de sólo un 14%<sup>44</sup>. En recién nacidos es relevante considerar los índices leucocitarios por sobre el recuento de glóbulos blancos. Un estudio realizado en 166.092 neonatos con sospecha de sepsis neonatal precoz demostró que cuando los valores de leucocitos, neutrófilos totales, índice IT y plaquetas fueron normales, sólo 0,6% de los pacientes tuvo un hemocultivo positivo, con un VPN del 95%. Y que la presencia de cifras de leucocitos disminuida, neutrófilos totales bajos e índice IT alterado se asocia a un riesgo aumentado de hemocultivo positivo, con un VPP de 20-40%<sup>45</sup>.

Por otro lado, se ha demostrado que la PCR, un marcador de fase aguda, es superior a otras pruebas diagnósticas en la predicción de IBS, siendo más sensible y específica que el recuento leucocitario<sup>24</sup>. Un estudio italiano realizado en 408 niños de entre 1 y 36 meses mostró que un valor de PCR  $> 40 \text{ mg/L}$  tiene una sensibilidad de 71,3% y especificidad de 81,2% para IBS, mientras que una PCR  $> 80 \text{ mg/L}$  tiene una sensibilidad de 46% y una especificidad de 94,6%<sup>18</sup>. Se ha visto que en pacientes menores de 1 mes los valores de corte de PCR son menores y que corresponde a un marcador tardío y con baja sensibilidad<sup>45-47</sup>. Un estudio estadounidense realizado en 1.136 recién nacidos demostró que niveles elevados de PCR ( $> 10 \text{ mg/L}$ ) se correlacionan con la presencia de IBS en sepsis neonatal precoz y tardía<sup>27</sup>.

Con los antecedentes descritos, se evaluaron los parámetros de laboratorio en nuestra muestra de estudio. Se utilizaron los valores de corte previamente establecidos en la literatura, con el fin de determinar si la alteración del recuento leucocitario y/o índices leucocitarios, así como una PCR alterada, podrían transformarse en un indicador predictivo de alto riesgo de IBS. Luego del análisis no hubo diferencia significativa entre aquellos pacientes con IBS confirmada o probable y sin IBS en ninguno de los parámetros analizados tanto de manera individual y conjunta, así como cruda y ajustada según edad, sexo y hospital de origen, presentando sensibilidades menores a 30%, lo que las hace pobres como herramientas de *screening* en pacientes hospitalizados por esta causa. Este resultado difiere con un estudio chileno que evaluó la utilidad de parámetros clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de IBS en niños entre 6 semanas y 36 meses, en el que se encontró diferencias estadísticamente

significativas entre los promedios de PCR, recuento absoluto de neutrófilos y leucocitos, sin embargo no se pudo establecer puntos de corte para dichos parámetros<sup>31</sup>.

En nuestra serie, dado que la evaluación clínica y de laboratorio no muestra diferencias significativas entre los pacientes con y sin IBS, no fue posible concluir que su presencia oriente sobre la etiología bacteriana del cuadro. Por lo anterior, tampoco es posible proponer nuevos algoritmos de manejo local, que hasta la actualidad incluyen hospitalización por al menos 2 días y tratamiento antibiótico de amplio espectro en espera de los resultados de cultivos, con el costo personal, familiar y económico que esto tiene tanto para el paciente como para el sistema de salud.

Este análisis nos permite plantear que, de las herramientas disponibles en el sistema público de salud, no existe ninguna que logre predecir con certeza qué pacientes hospitalizados con SFSF tienen un mayor riesgo de IBS, lo cual apoya la utilidad de los criterios de bajo riesgo utilizados a la fecha.

Actualmente los estudios están enfocados en la búsqueda de otros biomarcadores que tengan utilidad como predictores de IBS tales como IL-6, IL1 $\beta$  y TNF $\alpha$ <sup>48,49</sup>. La medición de PCT (comparada con PCR, leucocitosis, VHS y desviación izquierda) ha demostrado tener un mejor rendimiento en cuanto a sensibilidad y especificidad para predecir IBS y ser un marcador más precoz que PCR y por lo tanto de mayor utilidad en cuadros de corta evolución<sup>18, 49-53</sup>.

## Conclusiones

En el estudio realizado no fue posible establecer que los parámetros clínicos y de laboratorio, usados en la práctica clínica habitual para evaluar a los menores de 3 meses que se hospitalizan por SFSF, puedan ser predictores de IBS, destacando su rol como indicadores de bajo riesgo dado su mejor VPN (71%). De los marcadores de inflamación disponibles, PCT tiene mejor sensibilidad que PCR, pero no están bien definidos aún sus valores de corte. Futuros estudios con biomarcadores de RNA o perfiles proteómicos serán clave para mejorar la predicción de IBS y su diferenciación con infecciones virales.

## Responsabilidades Éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.



**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Referencias

- Couderc R, Mary R, Veinberg F. Marcadores de inflamación en pediatría. *Acta Bioquim Clin Latinoam* 2004;38(4):513-7.
- ACEP Clinical Policies Committee and the Clinical Policies Committee and the Clinical Policies Subcommittee on Pediatric Fever. Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever. *Ann Emerg Med*. 2003;42:530-45.
- American College of Emergency Physicians Clinical Policies Committee. Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever. *Ann Emerg Med* 2003;42:530-45.
- Finkelstein JA, Christiansen CL, Platt R. Fever in pediatric primary care: occurrence, management, and outcomes. *Pediatrics*. 2000;105:260-6.
- Baraff LJ. Management of Infants and Young Children with Fever without Source. *Pediatric Annals* 2008; 37(10):673-9.
- Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, et al. Practice guideline for the management of infants and children with fever without source 0-36 months of age. *Pediatrics*. 1993;92:1-12.
- Sur D, Bukont E. Evaluating fever of unidentifiable source in young children. *Am Fam Physician* 2007;75(12):1805-11.
- Brockmann P, Ibarra X, Silva I, Hirsch T. Etiología del síndrome febril agudo sin foco en niños bajo 36 meses de edad que consultan a un servicio de urgencia. *Rev Chil Infect* 2007;24(1):33-39.
- Alpern ER, Alessandrini EA, Bell LM, Shaw KN, McGowan KL. Occult bacteremia from a pediatric emergency department: current prevalence, time to detection, and outcome. *Pediatrics* 2000;106:505-11.
- Lagos R, Muñoz A, Valenzuela MT, Heitmann I, Levine MM. Population-based surveillance for hospitalized and ambulatory pediatric invasive pneumococcal disease in Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1115-23.
- Verboon-Macielek MA, Thijsen SF, Hemels MA, et al. Inflammatory mediators for the diagnosis and treatment of sepsis in early infancy. *Pediatr Res*. 2006;59(3):457-61.
- McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, et al. Observation scales to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics*. 1982;70(5):802-9.
- Pantell RH, Newman TB, Bernzweig J, et al. Management and outcomes of care of fever in early. *JAMA*. 2004 Mar 10;291(10):1203-12.
- Thompson M, Van den Bruel A, Verbakel J, et al. Systematic review and validation of prediction rules for identifying children with serious infections in emergency departments and urgent-access primary care. *Health Technol Assess*. 2012;16(15):1-100.
- 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. Febrile Infant Collaborative Study Group. *Pediatrics*. 1994;94(3):390-6.
- Bressan S, Gomez B, Mintegi S, et al. Diagnostic performance of the lab-score in predicting severe and invasive bacterial infections in well-appearing young febrile infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(12):1239-44. Doi: 10.1097/INF.0b013e318266a9aa.
- Baker MD, Bell LM. Unpredictability of serious bacterial infections in febrile infants from birth to 1 month of age. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:508-11.
- Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(8):672-7.
- Verbakel JY, Van den Bruel A, Thompson M, et al. How well do clinical prediction rules perform in identifying serious infections in acutely ill children across an international network of ambulatory care datasets?. *BMC Med*. 2013;11:10. doi: 10.1186/1741-7015-11-10.
- Brent AJ, Lakhnypaul M, Thompson M, et al. Risk score to stratify children with suspected serious bacterial infection: observational cohort study. *Arch Dis Child*. 2011;96(4):361-7. doi: 10.1136/adc.2010.183111. Epub 2011 Jan 24.
- Kuppermann N. Occult bacteremia in young febrile children. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:1073-109.
- Quevedo E, Echenique E, Undurraga O, Meneghello J. El hemograma en el recién nacido y lactante normales. *Rev. Chil. Pediatr.* [online]. 1945;16(2):122-52. [citado el 7 de marzo de 2016].
- Puopolo K. Infecciones bacterianas y fúngicas. En: Cloherty J. ed. *Manual de Neonatología*, España: Editorial Wolters Kluwer Health. 2012;624-55.
- 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):1275-9.
- Bressan S, Berlese P, Mion T, Masiero S, Cavallaro A, Da Dalt L. Bacteremia in feverish children presenting to the emergency department: a retrospective study and literature review. *Acta Paediatr*. 2012;101(3):271-7. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02478.x. Epub 2011 Oct 15.
- Pääkkönen M1, Kallio MJ, Kallio PE, Peltola H. Sensitivity of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in childhood bone and joint infections. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(3):861-6. doi: 10.1007/s11999-009-0936-1. Epub 2009 Jun 17.
- Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics*. 1998;102(4):E41.
- Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics*. 2001;108(2):311-16.
- Harper MB. Update on the management of the febrile infant. *Clin Pediatr Emerg Med*. 2004;5(1):5-12.
- Torregrosa C, García C, Sciarotta J, Vay C, Caino S, Ellis A. Factores asociados a riesgo de infección bacteriana grave en niños bajo 24 meses de edad, internados por fiebre sin foco evidente. *Rev Chilena Infectol* 2010;27(4):308-14.
- Ibarra X, Viviani S T, Peña A M, Cerdá J. Síndrome febril sin foco y sospecha de infección bacteriana en niños entre

- 6 semanas y 36 meses. *Rev Chil Pediatr.* 2008;79:388-92.
32. Marcondes B, Morais D, De Paulis M, De Ulhoa A, Elias A. Fever without source: evaluation of a guideline. *Jornal de Pediatria.* 2009;85(5):426-32.
  33. ISP. Ordinario 3062 del 13 de Octubre de 2015.
  34. Lobaina J, Arencibia H. Fiebre sin foco infeccioso evidente en pacientes ingresados en un hospital pediátrico. *MEDISAN [online].* 2011;15(10):1341-7 [citado el 18 de febrero de 2016].
  35. Olaciregui I, Hernández U, Muñoz JA, Emparanza JI, Landa JJ. Markers that predict serious bacterial infection in infants under 3 months of age presenting with fever of unknown origin. *Arch Dis Child.* 2009;94(7):501-5. doi: 10.1136/adc.2008.146530. Epub 2009 Jan 21.
  36. López JB, Ramos A, Fernández B, Crespo M. Urinary tract infection in the newborn: clinical and radio imaging studies. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1735-1741
  37. Meter D. Infection in the newborn. *Roberton's. Textbook of Neonatology.* Forth Edition. Ed. Janet M Rennie 2005;pp 993-1092.
  38. Cavagnaro F. Infección urinaria en la infancia. *Rev Chil Infect.* 2005;22:161-8.
  39. Ma FJ, Dairiki LM. Urinary tract infection in children: Etiology and epidemiology. *Urol Clin North Am.* 2004;31:517-26.
  40. McGowan K, Foster J, Coffin S. Outpatient pediatric blood cultures: Time to positivity. *Pediatrics.* 2000;106(2):251-5.
  41. Valdés M, Piñera C, González B, Gambi G. Bacterias aisladas en hemocultivos positivos en menores de 90 días ingresados por fiebre al Hospital Exequiel González cortés entre 2014 y 2016. *Rev. Chil. Pediatr.* 2017;88:S86.
  42. Van den Bruel A, Aertgeerts B, Bruyninckx R, Aerts M, Buntix F. Signs and symptoms for diagnosis of serious infections in children: a prospective study in primary care. *Br J Gen Pract* 2007;57:538-46.
  43. Craig J, Williams G, Jones M, et al. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15781 febrile illnesses. *BMJ* 2010;340:c1594. doi: 10.1136/bmj.c1594.
  44. McGowan JE Jr, Bratton L, Klein JO, et al. Bacteremia in febrile children seen in a "walk-in" pediatric clinic. *N Engl J Med.* 1973;288:1309-12.
  45. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(8):799-802. doi: 10.1097/INF.0b013e318256905c.
  46. Mei-Yin Lai, Ming-Hong Tsai, Chiang-Wen Lee, Ming-Chou Chiang, Reyin Lien, Ren-Huei Fu, Hsuan-Rong Huang, Shih-Ming Chu, Jen-Fu Hsu. Characteristics of neonates with culture-proven bloodstream infection who have low levels of C-reactive protein ( $\leq 10$  mg/L). *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 320. Published online 2015 Aug 11. doi: 10.1186/s12879-015-1069-7.
  47. Hedegaard SS, Wisborg K, Hvas AM. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis-a systematic review. *Infect Dis (Lond).* 2015;47(3):117-24. doi: 10.3109/00365548.2014.971053. Epub 2014 Dec 18.
  48. Carrol ED, Mankhambo LA, Jeffers G, et al. The diagnostic and prognostic accuracy of five markers of serious bacterial infection in Malawian children with signs of severe infection. *PLoS One.* 2009;4(8):e6621. doi: 10.1371/journal.pone.0006621.
  49. Gómez B, Bressan S, Mintegi S, et al. Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants. *Pediatrics.* 2012;130(5):815-22. doi: 10.1542/peds.2011-3575. Epub 2012 Oct 29.
  50. Van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, et al. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *BMJ.* 2011 Jun 8;342:d3082. doi: 10.1136/bmj.d3082.
  51. Nijman RG, Moll HA, Smit FJ, et al. C-reactive protein, procalcitonin and the Lab-Score for detecting serious bacterial infections in febrile children at the emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:e273-9.
  52. Mahajan P, Kuppermann N, Mejias A, et al. Association of RNA Biosignatures With Bacterial Infections in Febrile Infants Aged 60 Days or Younger. *JAMA.* 2016;316(8):846-57. doi:10.1001/jama.2016.9207.
  53. Oved K, Cohen A, Boico O, et al. A Novel Host-Proteome Signature for Distinguishing between Acute Bacterial and Viral Infections. *PLoS One* 2015;10(3): e0120012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120012>.