

Artículo original

El niño febril de 1 a 24 meses de edad

Dr. Ricardo T. Straface*

Resumen

El objetivo de este trabajo fue abordar dos aspectos relacionados con la fiebre en pacientes cuya edad oscilaba entre 1 y 24 meses. Por un lado, se estudiaron las características de las consultas y, por el otro, se evaluó su atención, mediante una investigación clínica, prospectiva y multicéntrica. Se constituyó a los efectos un grupo integrado por pediatras asesorados por epidemiólogos y bioestadísticos, y se diseñaron tres protocolos para observar:

- El reconocimiento de los aspectos de la consulta ambulatoria (Protocolo 1).
- Los factores de riesgo, el perfil clínico y los estudios auxiliares obtenidos durante la internación (Protocolo 2).
- La operatividad del flujo de información diseñado para este estudio, multicéntrico y prospectivo (Protocolo 3).

De 65.203 consultas realizadas en guardias y consultorios externos de los hospitales de la región metropolitana (Ciudad de Buenos Aires y Gran Buenos Aires) se detectaron 14.468 casos de niños con fiebre. Además, se estudiaron 823 internados por fiebre para buscar un vínculo significativo en tres variables fundamentales: los diagnósticos finales graves, la incidencia de bacteriemia y las convulsiones febriles.

La gravedad se asoció con hipoinmunidad, patología febril previa, puntuación YOS (Yale Observation Scales) mayor a 10, presencia de petequias fuera del área de Valsalva, hemocultivo positivo, índice cayado/polimorfonucleares totales igual o mayor a 0,14 y pruebas auxiliares para enfermedades focales. A su vez, la bacteriemia determinada por el hemocultivo positivo tuvo las mismas asociaciones.

Las convulsiones febriles se asociaron con enfermedad grave, bacteriemia y en el grupo de convulsivos se realizaron mayor número de punciones lumbares.

Es de suma importancia utilizar las medidas antipiréticas balanceando tanto los efectos bene-

ficiosos de la fiebre al potenciar la respuesta inmune como los adversos: como el catabolismo proteico, las mialgias y el aumento del gasto metabólico. Los paños tibios y el paracetamol son, en la actualidad, la opción más recomendable para dar confort al niño.

Asimismo, se evaluó el uso del tratamiento empírico inicial como una alternativa válida.

Se articularon 6 pasos obligatorios para la atención del niño febril.

Finalmente, se redactaron once conclusiones.

Palabras clave: fiebre, convulsiones febriles, bacteriemia, tratamiento empírico inicial, escalas de observación clínica.

Summary

The purpose of this study was to address two issues related with fever in patients 1 to 24 months of age. Different aspects of visits to physicians were analyzed, and an evaluation of the assistance received was performed by means a multicenter prospective study.

A group of pediatricians, supported by epidemiologists and biostatisticians, designed three protocols to study:

- Aspects of outpatients visits (Protocol 1).
- Risk factors, clinical profile and auxiliary tests performed during hospitalization (Protocol 2).
- The effectiveness of the information flow designed for this multicenter and prospective study (Protocol 3).

A total of 14.468 cases of feverish children were detected in 65.203 visits to emergency and outpatient units belonging to hospitals in the Buenos Aires City area (Buenos Aires City and Great Buenos Aires). Additionally, 823 in-patients were studied to find a significant link between three fundamental variables: final serious diagnosis, bacteremia incidence and febrile seizures.

Serious diagnoses were associated with low immunity, close daily contact with other children, previous febrile pathology, YOS (Yale Observation Score) higher than 10, petechiae outside the

* Autor principal:

Dr. Ricardo T.

Straface.

San José 642.

(1663) Muñiz.

Provincia de

Buenos Aires

rstraface@intramed.net.ar

Otros autores:

Blanco, Raúl Jorge;

Magariños Mirta

Amparo; Rueda

María Luisa; Baleani

Silvia; Bermejo

Patricia; Borrás

Mirta; Celestino

Jorge; Ferolla Fausto;

Libanio Alberto;

Pelaya Elba;

Rabinovitz Lilia;

Robbio Graciela;

Rocca Hugué

Debora; Rodríguez

Pérez Alberto;

Rodríguez Andrea;

Tugender Emilio.

Diseño y análisis

estadístico:

Blanco, Carlos Jorge

Agradecimientos a colaboradores: Dres. Abramovich Néstor J., Ariganello Gustavo, Artacho Patricia, Bardahuil Gustavo, Bassi Florencia, Bergamo Patricia, Berger Alberto, Bonadeo Miriam, Bortolazzo Graciela, Bufi Lucrecia, Buraschi Jorge, Burbinsky Beatriz, Caputo Violeta, Caraduje Silvia, Carbajal Silvia, Cesarsky Mario, Chimera Graciela, Ciubaz Lucia, Correa Patricia, Cuestas Nora, D'Errico Catalina, Del Boca Roberto, Elgier Raúl, Favier Alicia, Feltz Kruger Oscar F., Ferrario Claudia, Fonseca Horacio, Gil Stella Maris, Glas Clara, González Lucio, González Valeria, González Verónica, Grebnicoff Adriana, Grinzpan Gustavo, Habu Adriana, Hoxter Susana, Hricaj Ana, Ibañez Carreras Ana, Larcade Raúl, Larcamon Jorge, Lew Claudia, Lumelsky Jorge, Maidana Fernando, Marcats Ana Maria, Masu Graciela, Medina Ana, Menendez Osvaldo, Merino María Cristina, Mohr Pablo, Muzillio Maritza, Nakab Angela, Nasser Miguel Angel, Nieri Daniel, Ossorio Fabiana, Pasarino Roberto, Pedevilla Graciela, Pellejeros Ana María, Plana Isabel, Predazzi Ana Maria, Quiroga Julio, Reches Beatriz, Redensky Silvia, Rey Ana Maria, Riesgo Nora, Ríos Leonidas, Rodríguez Angela, Roussos Adriana, Rovere Pedro, Saintcofsky Marta, Sanchez Luis, Santamarina Antonio, Szkrabko Elsa, Szutan Julio, Tarchinalle María I., Torales María Rosa, Toscano Angela, Toziano Rafael, Valian Liliana, Vasallo Graciela, Vence Liliana, Wahren Carlos, Weitzman Susana, Werichansky Sara, Wierzbicki Cristina, Woods Alicia, Yarza Mónica, Yohena Miguel, Zordan Mirta,

Agradecimientos especiales: Dres. Angela Gentile, Carlos Cappelletti, Miguel Angel Nasser, Jorge Buraschi, Jose Luis Cervetto.

Valsalva area, positive blood culture, band/total polymorphonuclear counts ratio equal or more than 0,14, and auxiliary tests for focal diseases. Simultaneously, the bacteremia identified by positive blood culture had the same associations.

Febrile seizures were associated with serious disease, and bacteremia; the decision to perform lumbar puncture is more frequent in this group.

It is extremely important to administer antipyretic treatment balancing the beneficial and adverse effects of fever, that is, the enhancement of the immune response as opposed to protein catabolism, myalgia and elevation in the metabolic rate. Tepid sponging and paracetamol are at present the recommended treatment to promote the infant comfort.

The use of empirical initial treatment as a valid alternative was additionally evaluated.

Six steps are mandatory to attention febrile infant.

Eleven conclusions were finally written down.

Key words: fever, febrile seizures, bacteremia, clinics observation scales, initial empiric treatment.

INTRODUCCIÓN

La fiebre es el signo más común de enfermedad en la infancia; suele estar presente entre los primeros morbos que aparecen en el ser humano y es un motivo de consulta frecuente. Su aparición es habitual en el niño que enferma bruscamente, preocupa al médico por la posibilidad de una enfermedad grave (bacteriemia y/o enfermedad focal) oculta tras el signo-guía o la incidencia de una convulsión febril que asusta a los padres por los mitos y experiencias recibidos por tradición oral (Gráfico 1). Para M. Lorin¹ es la elevación de la temperatura corporal como parte de una agresión específica, bien organizada y con mediación central.

Actualmente muchos consideran que la fiebre moderada aumenta determinados aspectos de la respuesta inmunológica,^{2,3} pero causa molestias, aumenta el consumo de oxígeno y acrecienta las demandas cardiopulmonares.⁴⁻⁶ Además, precipita las convulsiones llamadas febriles,⁷⁻⁹ generalmente benignas, pero que son muy perturbadoras para el niño y su entorno.

El tratamiento sintomático de la fiebre es campo de controversias, pues suelen tomarse conductas sobre el niño cuyos beneficios no están comprobados, como el uso de

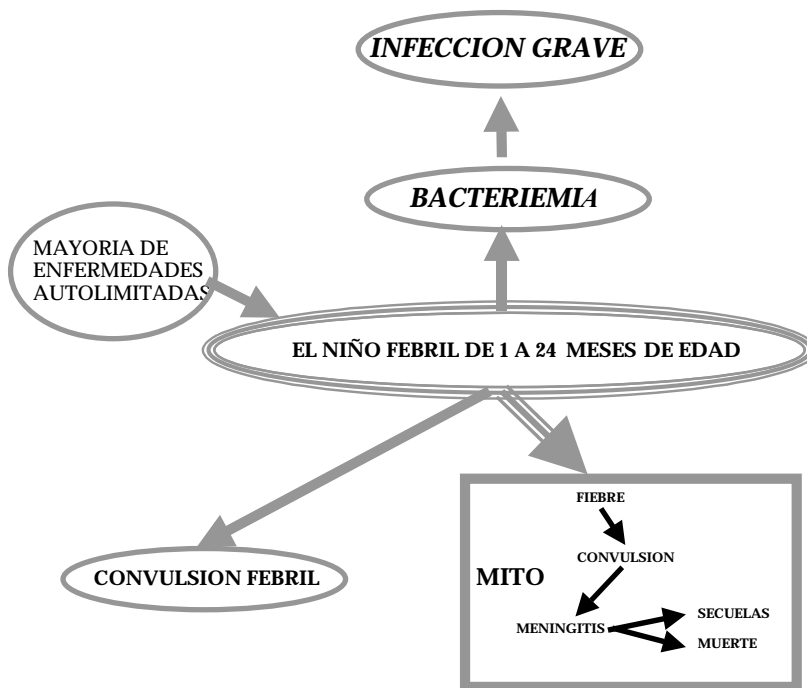
medios físicos, a veces inoportunos y excesivos¹⁰ o el suministro de drogas antipiréticas en ocasiones sobredosificadas y a veces peligrosas.¹¹

OBJETIVOS

Objetivos específicos

- Confirmar que la fiebre es uno de los problemas de consulta más frecuentes en pediatría.
- Demostrar que hay una mayoría de enfermedades autolimitadas y una minoría no autolimitada que requiere intervención médica, como estudios auxiliares o alguna prescripción como tratamiento etiológico.
- Establecer la asociación entre bacteriemias, la gravedad y factores de riesgo.
- Investigar en bacteriemias, sepsis y estados febriles la validez de algunos parámetros clínicos y de determinados estudios auxiliares como indicadores predictivos de esos diagnósticos de gravedad.
- Estudiar las convulsiones febriles en relación con la frecuencia de presentación, factores de riesgo asociados, validez del tratamiento antipirético previo y a la decisión de hacer punción lumbar.

GRÁFICO 1. Preocupaciones del pediatra



Fuente: Esquema de los Autores.

- Investigar si se efectuó tratamiento empírico inicial y los fundamentos para realizarlo.
- Integrar una secuencia de pasos obligatorios para el manejo de estos niños.

Población

El estudio se propuso, diseñó y llevó a cabo en la Región Metropolitana de la Sociedad Argentina de Pediatría, como trabajo colaborativo, multicéntrico y prospectivo.

Ingresaron los pacientes de 1 a 24 meses de edad de ambos sexos atendidos ambulatoriamente (Protocolo I) e internados (Protocolo II) en los establecimientos participantes durante el bienio 1994 - 1996.

Establecimientos participantes

Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Hospitales R. Gutiérrez, J. Fernández, I. Pirovano, P. de Elizalde, J. Penna, F. Santojanni, Vélez Sarsfield, Gral. San Martín, Italiano, Israelita.

Conurbano bonaerense: B. Houssay (V. López), P. Perón (Avellaneda), Iriarte (Quilmes), Ezeiza (Ezeiza), Evita Pueblo (Berazategui), Mi Pueblo (F. Varela), A. Goitía (Avellaneda), Gandulfo (Lomas de Zamora), Evita (Lanús), R. Larcade (San Miguel), M. Belgrano (San Martín), San Bernardino (Hurlingham), Niños (San Justo), D. Thompson (San Martín), A. Posadas (Morón), Las Acacias (San Miguel) y SEMI (San Francisco Solano).

MATERIALES Y MÉTODOS

Muestreo estadístico

El Comité de Diseño confeccionó tres protocolos, con sus respectivos instructivos, posteriormente consensuados con los establecimientos participantes.

Protocolo I

Recogió datos de pacientes febriles ambulatorios para conocer la frecuencia de las consultas por fiebre (F), el porcentaje de morbos autolimitados (Aul) y la incidencia de convulsiones febriles (CF). Se realizó un muestreo aleatorio estratificado.¹² Cada establecimiento censó a todos sus pacientes ambulatorios –febriles y no febriles– de Guardia y de Consultorio externo, durante una semana entera cada cuatro, por un

año, para evitar el sesgo estacional. Tras una prueba piloto entre las semanas epidemiológicas 18 y 21 de 1994, se tomó la muestra definitiva a partir de la semana 23 hasta la 22 de 1995.

En el grupo febril Aul¹³ se incluyeron los niños que en la consulta inicial no requirieron exámenes complementarios, antibióticos, internación o derivación a mayor complejidad. Ellos se denominaron presuntos. Se integraron a la categoría en forma sucesiva cuando, en la segunda consulta verificada dentro de los cuatro días de la primera, citados o por presentación espontánea, fue posible identificarlos. Resultaron confirmados al desaparecer la fiebre y comprobarse la autolimitación.

En el grupo febril noautolimitado (no-Aul) eran “presuntos” cuando, por la presentación clínica o por estar en observación, internación o derivación, se realizaron pruebas complementarias o recibieron medicación antibiótica. Se clasificaron como “seguidos”, cuando se los volvió a examinar dentro de los cuatro días y como “confirmados” cuando cumplieron algunos de los criterios de los noautolimitados.

Se supuso que habría inicialmente niños febriles autolimitados que dentro de los cuatro días evolucionaran hacia noautolimitados y viceversa.

Protocolo II

En este caso, se realizó un muestreo aleatorio sistemático. Se incluyó el primer internado febril semanal, desde la semana 23 de 1994 hasta la 22 de 1996. La internación en ningún caso fue decidida por los autores, sino por los médicos asistenciales en guardia o consultorio. La estadía no debía ser inferior a 48 horas.

La finalidad de este protocolo fue la de conocer la gravitación de los factores de riesgo, la clínica prevalente, la validez de los estudios complementarios habitualmente solicitados y la realización o no del tratamiento empírico inicial.

Para cada caso se recogieron datos de sexo, edad, información perinatólogica, alimentación específica, estado nutricional¹⁴ historia inmunitaria, existencia de episodios febriles previos, patologías febriles focales anteriores. Para el signo fiebre se tomó en cuenta el número de días previos

y posteriores al ingreso, considerando positivo el intervalo de temperatura entre 37°C y 42°C. Se obtuvo en todos los casos la temperatura axilar, tomada con termómetro de mercurio –durante 4 minutos– en el hueso axilar previamente secado y llevando el codo del paciente hasta el apéndice xifoideo del esternón.¹⁵

Se utilizaron las Escalas de observación clínica, como la de la Universidad de Yale (YOS)¹⁶ (Tabla 1).

El instructivo de este protocolo definió los signos al ingreso¹⁷ en forma orientada y del mismo modo se solicitó la anotación de la síntesis sindromática al ingreso.

Se registró la presencia de CF y la realización de punción lumbar (PL).

Entre los exámenes complementarios interesaron los hemocultivos,¹⁸⁻²⁰ los cultivos de orina, líquido cefaloraquídeo (LCR), abscesos, articulaciones, fauces, heces, etc.²¹

Se efectuaron estudios virológicos por IFI en material rinofaríngeo.^{22,23}

Se exploró la dinámica de glóbulos blancos, el cociente cayados/polimorfonucleares totales (C/PMN), la presencia de vacuolas y de granulaciones tóxicas. También se exploraron las plaquetas y la serie roja. El protocolo solicitaba datos de los reactantes de fase aguda, como la eritrosedimentación (ESD) y la proteína-c-reactiva (PCR).

También se solicitaron serología, VDRL, monotest y HIV por ELISA, como así también la PPD.

En orina²⁴ se examinaron el sedimento, osmolaridad, densidad y presencia de elementos anormales.

La radiografía de tórax y otros estudios menos frecuentes como ecografías, tomografías computadas y centellografías, se solicitaron cuando había indicación para ello.

TABLA 1. Escala de Observación de Yale (YOS)

Parámetros para la puntaje de la Universidad de Yale. Puntaje de Mc Carthy para identificar o sospechar enfermedad subyacente en los niños pequeños con fiebre.

Parámetros	Puntuación		
	1	3	5
1 Calidad del llanto	Fuerte con tono normal o contento y no llora	Sollozo o llanto apagado	Llanto débil o quejido de tono agudo
2 Reacción al estímulo de	Llanto breve o permanece alegre	Llora, a ratos se adormece y luego cuesta	Sigue llorando o la respuesta es de difícil obtención
3 Variación del estado	Si está despierto sigue despierto, si está dormido se despierta fácilmente	Se adormece y luego cuesta despertarlo	No duerme y si está dormido es casi imposible despertarlo
4 Color	Rosado	Extremidades pálidas o acrocianosis	Pálido cianótico o moteado térreo
5 Hidratación	Piel normal, ojos normales, mucosas húmedas	Piel normal, ojos normales, mucosas ligeramente secas	Piel pastosa, ojos hundidos, mucosas secas
6 Reactividad social *	Sonríe o se muestra alerta	Sonrisa leve o alerta breve	Facies ansiosa embotada poca expresividad no alerta

(*) Al hablarle o sonreírle (> 60 días)

PROCEDIMIENTO: a cada uno de los seis parámetros, adjudicarle el puntaje que encabezan las columnas. En situaciones intermedias, promediar el valor de las columnas vecinas. Sumar y obtener el resultado final.

RESULTADOS: hasta 10 puntos, el niño tiene un 2,7 % de probabilidad de tener una enfermedad seria. Entre 11 y 15 puntos la probabilidad es del 28,2% y con 16 o mas, la probabilidad del 92,3%.

Fuente: referencia bibliográfica 62.

En relación con las medidas antitérmicas, se identificaban las mismas –físicas o farmacológicas– el momento de su realización, antes de la internación o durante ésta y su corrección en la dosificación.

Para los antibióticos suministrados se utilizó el mismo diseño que para las anteriores.

Se proporcionó una tabla de diagnósticos finales comunes, para aplicarla caso por caso, preguntando si el mismo coincidía con el de ingreso.

La variable gravedad se definió a partir de la enfermedad grave: integrada por las siguientes entidades: artritis, bronquiolitis, celulitis, meningitis, infección urinaria (en menores de 6 meses de edad), otitis media aguda (OMA) (en menores de 3 meses), neumonías, osteomielitis, peritonitis y sepsis.¹⁶

Protocolo III

Se diseñó para el flujo interno de la información.

Procesamiento de los datos:

Los mismos fueron volcados a una base generada por EPI.INFO. 6.04b (Atlanta CDC, USA) y con el Statistix.

Se aplicaron pruebas estadísticas de comparación de medias y tablas de independencia bajo chi cuadrado. En todos los casos se fijó un nivel de significación de $\alpha = 0,05$, lo que aseguró una potencia estimada de $1 - \beta = 0,85$.²⁵

Las variables inherentes a la pediatría clínica se orientaron a conocer la presentación del paciente febril y su manejo en nuestra área. Fueron estudiadas en forma independiente para estimar sus parámetros en nuestra población y luego por medio del uso de tablas de independencia, buscar asociaciones entre las variables a explicar y las explicatorias seleccionadas. En todos los casos se trabajó con una significación del 5,0 %.

Cuando se detectó asociación, se calcularon los valores predictivos positivos y negativos de las diferentes variables, así como especificidad y sensibilidad.²⁶⁻²⁷ Por tratarse de pruebas de independencia y no de pruebas control de caso, no se estimó el riesgo relativo.

Tipos de variables utilizadas:

En casi todos los casos las variables fueron del tipo cualitativo o agrupadas en

categorías (datos categorizados). Una menor parte fueron cuantitativas continuas (edad) o discretas, como la YOS.

Para las pruebas de comparación de medias se utilizaron las pruebas no paramétricas (Kruskall-Wallis) ya que las variables cuantitativas, con excepción de la edad, no pasaron las pruebas de normalidad y homogeneidad de varianzas.²⁷

Para el registro térmico se construyó una hipótesis que suponía que las medias anteriores y posteriores al ingreso, así como la de este momento eran diferentes; para comprobarlo se seleccionó la mitad de la muestra aleatoriamente para representar los días previos y la otra mitad, para los posteriores. La prueba t de Student muestra diferencias con una significación mayor al 5%.

RESULTADOS

Datos del Protocolo I

Del total de consultas ambulatorias (65.203), 14.468 (22,19%) correspondieron a fiebre. Se efectuaron en guardia 8.295/30.896 (26,8%), en consultorio externo 6.173/34.307 (18%), Aul 7.838/14.468 (54,2%), no-Aul 6.630/14.468 (45,8%), presuntas 10.301 (71%), seguidas, confirmadas o ambas 4.167 (29%), desgranamiento de la consulta por fiebre 71%.

Datos del Protocolo II

Variables epidemiológicas generales: La muestra abarcó 823 casos. La media de la edad de los pacientes fue de 8,96 meses (+- 6,17), de sexo femenino 353 (42,9%) y masculino 470 (57,1%) En cuanto a la edad gestacional, fueron de término: 726 (88,9%) y de pretérmino: 91 (11,13%). El peso al nacer fue: alto en 19 (2%), adecuado en 741 (91%) y bajo en 52 (6%).

Variables epidemiológicas particulares:

Alimentación específica (acotada al lapso 1-6 meses), materna exclusiva o mayoritariamente: 122 niños (43%), no materna: 165 (57%). En cuanto al estado nutricional: fueron eunutridos 674 (82%) y desnutridos 140 (18%), de grado I: 95 (12%), II: 30 (4%), III: 15 (2%). Más de la mitad de los niños, 508 (62%) presentaban el plan de vacunación completo, según las pautas nacionales, no obstan-

te, 315 (38%) no había recibido ninguna vacuna o tenía el plan incompleto.

El ámbito de convivencia fue: familiar en 627 (76%), guardería o jardín maternal en 24 (3%), mixto en 17 (2%) y sin convivencia 152 (19%).

Presentaron episodios febriles previos (Aul): únicos 277 (34%), repetidos 344 (42%), sin ellos 202 (24%). Patologías febriles previas (no-Aul): negativo 258 (29%), positivo 628 (71%), algunos pacientes registraron más de una patología. Se distribuyeron de la siguiente forma: insuficiencia respiratoria aguda (IRA) baja 250 (28,3%), IRA alta 212 (24,0%), gastrointestinal 50 (5,6%), infección tracto urinario (ITU) 26 (2,9%), deshidratación 25 (2,8%), meningoencefalitis 13 (1,4%), celulitis 8 (0,9%), inmunoprevenibles 4 (0,4%), artritis séptica 3 (0,3%).

Registro térmico: el promedio de días febriles anteriores al ingreso fue de 2,23 y posteriores 1,75. Las medias termométricas anteriores al ingreso fueron 38 °C, al ingreso 38 °C y posteriores 38 °C.

Escalas de observación clínica (YOS)

Media al ingreso 11,58 puntos, el día posterior 9,8. Para realizar la comparación de medias se trabajó con los datos apareados, para comprobar un descenso real. La hipótesis de que la diferencia entre ambos días era 0 fue rechazada con una significación del 5%, con una disminución de 1,83 unidades (+0,075): Para delinear el carácter predictivo de esta escala se generaron dos categorías: puntuación menor a 11 y de 11 o más.

Los signos clínicos al ingreso fueron: aleteo nasal presente en 205 (24,9%), CF simple 28 (3,4%), CF compleja 14 (1,7%), extremidades frías 259 (31,5%), goteo posnasal no transparente 153 (18,5%), hipertensión de fontanela 29 (3,5%), llanto al moverlo 178 (21,6%), quejido audible 152 (18,5%), rigideces 45 (5,7%), rinorrea no transparente 249 (30,3%), taquipnea 526 (63,9%), tiraje subcostal 486 (59,1%).

Síntesis sindromática al ingreso (SSI): diarrea en 126 (15,3%), enfermedad eruptiva 11 (1,3%), faringitis 101 (12,3%), febril puro 44 (5,4%), ganglionar 29 (3,5%), ITU 66 (8%), infección respiratoria obstructiva (IRO) 350

(42,5%), infección respiratoria restrictiva (IRR) 259 (31,5%), síndrome meníngeo 63 (7,7%), otitis media aguda (OMA) 67 (8,2%), peritoneal 1 (0,01%), vómitos 165 (20%), otras 103 (13,2%).

Exámenes auxiliares

Se determinó hematocrito en 805 pacientes (98%): con un valor de 29% o menos, 262 (33%), con 30 a 34%, 328 (41%); 35% o más, 215 (27%). Hemoglobina determinada en 592 niños (71,2%) 10g/dl ó menos, 235 (40%); de 10,1 a 11g/dl, 198 (33%); 11,1 g/dl o más, 159 (27%). Glóbulos blancos (GB): determinados en 809 pacientes (98%): menos de 5.000/mm³ 49 (6%); de 5.000/mm³ a 15.000/mm³, 496 (61%), más de 15.000/mm³, 264 (33%). Polimorfonucleares totales (PMN): determinados en 711 niños (86%): menos de 10.500/mm³, 502 (71%), 10.500/mm³ o más 209 (29%). Neutrófilos en cayados (C): determinados en 592 pacientes (72%), menos de 500 480 (81%), 500 o más 112 (19%). C/PMNT determinado en 561 niños (68%): menos de 0,14, 479 (85%); 0,15 o más, 82 (15%). Presencia de vacuolas evaluada en 194 pacientes (24%): presentes 8 (4%). Presencia de granulaciones tóxicas: evaluada en 315 niños (38%), presente en 53 (17%). Plaquetas determinadas en 379 pacientes (46%): menos de 60.000/mm³, 9 (2%), 60.000 a 150.000/mm³, 17 (4%), más de 150.000/mm³, 353 (93%).

ESD realizada en 487 niños (59%): menos de 15mm/hr., 89 (18%); 15 a 30mm/hr., 136 (28%), 31mm/hr. o más, 262 (54%). PCR: realizada en 37 niños (4,5%): positiva (++ o +++) 16 (43%).

Ionograma: realizado en 410 pacientes (49,8 %): sólo 7 (2%) con hipernatremia. Estado ácido-base realizado en 381 niños (46,3%), con acidosis metabólica en 106 (28%).

Análisis de orina: realizado en 722 niños (85%): patológico en 107 (15%). Sólo se expresan las variables de orina que muestran valores patológicos. Densidad: menos de 1.010, 11 (11%), 1.010 a 1.020, 68 (70%), más de 1.020, 18 (19%) pH: menos de 4,5, 4 (4%); 4,5 a 8, 84 (89%); más de 8, 6 (6%). Albuminuria: ausente 46 (58%), trazas 23 (29%), positiva 11 (14%). Hemoglobinuria: ausente, 52 (61%), trazas 19 (22%), positiva 14 (16%). Glóbulos rojos/campo: 0 a 5, 74 (78%); 6 a 20, 15 (16%); Glóbulos blancos/

campo: 0 a 5, 12 (11%); 6 a 20, 57 (54%); incontables, 36 (34%); piocitos /campo: 0 a 5, 55 (56%); 6 a 20, 27 (27%); incontables, 17 (17%); cilindros granulados/campo: 0 a 5, 68 (89%); 6 a 20, 5 (7%); incontables, 3 (4%).

Punción lumbar (PL) realizadas, 233 (28,3%), con un intervalo de confianza entre el 25,3 y el 31,5%. Esta variable se estudió mediante pruebas de independencia; presentó asociación con la presencia de CF (convulsivos punzados, 20/41 (49%) y no convulsivos punzados, 213/569 (27%); edad (edad promedio de los punzados, 7,34 meses y de los no punzados, 9,66) y YOS (puntaje promedio en los punzados 12,96 y en los no punzados 11,03).

Hemocultivos realizados, 465 (56,5%): positivos 39 (8,4%), *Haemophilus influenzae* tipo b, 9 (23%), *Streptococcus pneumoniae*, 8 (21%), *Staphylococcus epidermidis*, 5 (13%), *E. Coli*, 3 (8%), *Neisseria meningitidis*, 3 (8%), *Staphylococcus aureus*, 3 (8%), *Streptococcus viridans*, 3 (8%), *Staphylococcus coagulasa-negativos*, 2 (5%), *Pseudomonas aeruginosa*, 2 (3%), *Streptococcus beta hemolítico A*, 1 (3%), *Streptococcus beta hemolítico B*, 1 (3%).

Cultivo de líquido cefalorraquídeo: realizados 233, sobre igual número de PL; positivos 42 (18%); *H. Influenzae* tipo b 12, (43%); *N. meningitidis*, 9 (12%); *Staphylococcus coagulasa-negativos*, 3 (11%); *S. pneumoniae*, 2 (7%); *Streptococcus viridans*, 2 (7%).

Urocultivos: realizados 220 (26,7%); positivos, 58 (26,4%): *E. coli* 47 (81%), *K. pneumoniae* 3 (5%), *Enterococcus sp* 2 (3%), *Proteus vulgaris* 2 (3%); otros 4 (8%).

Coprocultivos realizados, 92 (11,2%); positivos 26, (28,3%); *E. coli* 12 (46%), *enterococcus sp*, 8 (31%); otros 6 (23%).

Estudios virológicos por inmunofluorescencia: realizados 128; positivos, 30 (19%); adenovirus, 19 (63%), sincicial respiratorio, 9 (3 %) influenza B 1 (3%), parainfluenza 1, 1 (3%).

Prueba de ELISA para HIV: realizado, 102 (12,4 %); positivo 26 (25 %).

Radiografías de tórax: 979 informes; normales, 227 (23%); condensación unifocal, 269 (27%); atrapamiento, 177 (18%); intersticial, 129 (13%); condensación multifocal, 79 (8%); atelectasia, 59 (6%); derrame, 24 (2%); adenopatía, 9 (1%); bulla, 5 (1%), neumotórax, 1 (0,1%).

Tratamiento antitérmico

Antes del ingreso: Automedicados: sí, 551 (67%); no, 272 (33%). Medidas aplicadas: aspirina (AAS), 123 (15%); baño templado, 107 (13%); paracetamol, 66 (8%); dipirona, 66 (8%); baño frío, 33 (4%); compresas, 25 (3%); ibuprofeno, 17 (2%); dipirona + paracetamol, 9 (1%); diclofenac, 9 (1%). Antes del ingreso: medicados: sí, 502 (61%); no, 321 (39%); paracetamol, 140 (17%); dipirona, 115 (14%); aspirina, 74 (9%); ibuprofeno, 58 (7%); baño templado, 49 (6%); dipirona + paracetamol, 25 (3%); compresas, 16 (2%); diclofenac, 16 (2%); baño frío, 9 (1%). En internación: sí, 724 (88%); no, 99 (12%); paracetamol, 255 (31%); dipirona, 247 (30%); ibuprofeno, 91 (11%); compresas, 41 (5%); dipirona + paracetamol, 40 (5%); baño templado, 33 (4%); diclofenac, 25 (3%); aspirina 0 (0%).

Tratamiento antibacteriano

Antes del ingreso: Automedicados: sin datos, 33 (4%); no, 798 (96%); Antes del ingreso: medicados: 181 (22%); no, 642 (78%); amoxicilina, 74 (9%); cefalexina, 16 (2%); amikacina, 10 (1%); amoxicilina-clavulánico, 9 (1%); ampicilina, 9 (1%); ceftriaxone, 9 (1%); eritromicina, 8 (1%); otros 17 (2%). Tratamiento empírico inicial (TEI): sí, 667 (81%); no, 156 (19%); ampicilina, 272 (33%); ceftriaxone, 91 (11%); cefuroxime, 58 (7%); cefotaxime 49, (6%); cefalotina, 33 (4%); gentamicina, 32 (4%); amoxicilina, 16 (2%); cloranfenicol, 16 (2%); ampicilina-sulbactam, 16 (2%); etc. En internación: sí, 732 (89%); no, 91 (11%), ampicilina, 230 (28%); amoxicilina, 92 (11%); ceftriaxone, 91 (11%); cefuroxime, 66 (8%); cefotaxime, 41 (5%); cefalotina, 33 (4%); gentamicina, 25 (3%), etc.

Diagnósticos finales

Neumonía, 357 (45%); bronquiolitis, 100 (13%); ITU, 65 (8%); diarrea, 50 (6%); meningitis, 42 (5%); sepsis, 32 (4%); celulitis, 29 (4%); OMA, 28 (4%); eruptivas, 5 (1%); osteomielitis, 1 y peritonitis, 1; otros, 86 (11%); sin diagnóstico, 25 (3%).

Gravedad: 609 pacientes (74%) se consideraron graves por su diagnóstico final; 214 no graves (26%).

Las variables entrecruzadas con gravedad se describen en la *Tabla 2*.

Variables entrecruzadas con bacteriemia

Neutrófilos en cayado: más de 500/mm³ con bacteriemia 12, sin 68, total 80; hasta 500/mm³ con 18, sin 268, total 286 (sensibilidad (S) 40%, especificidad (E) 80%, valor predictivo positivo (VPP) 15%, valor predictivo negativo (VPN) 94%). Neutrófilos en cayado/polimorfonucleares totales: 0,15 y más, con bacteriemia 12; sin 49, total 61; hasta 0,14 con 17, sin 263, total 280 (S 41%, E 84%, VPP 20%, VPN 94%); vacuolas (S 18%, E 97%, VPP 33% VPN 94%). Síntesis sindromática al ingreso: Hipertensión de fontanela: S 22%, E 97%, VPP 36%, VPN 94%; llanto al moverlo: S 36%, E 80%, VPP 13%, VPN 94%. Rinorrea no transparente: S 14%, E 65%, VPP 3%, VPN 90%. IRO: S 14%, E 59%, VPP 3%, VPN 89%. Síndrome meníngeo: S 28%, E 91%, VPP 21%, VPN 94%. Síndrome petequeal: S 14%, E 97%, VPP 31%, VPN 93%. Rigideces: S 18%, E 93%, VPP 18%, VPN 93%. YOS al ingreso: S 67%, E 53%, VPP 11%, VPN 95%. Convivencia: S 67%, E 19%, VPP 6%, VPN 87%.

Entrecruzamientos del YOS con puntuación mayor a 10 con diagnóstico final de sepsis: S 84%, E 54%, VPP 7%, VPN 99%.

CF: se observó en 286/14684 ambulatorios (1,9%) (protocolo I), en 41/823 internados (5%), edad de los convulsivos 13,81, de los no convulsivos 11,75.

Entrecruzamientos de CF: rigideces S 20%, E 95%, VPP 18%, VPN 96%, síndrome

meníngeo: S 24%, E 93%, VPP 16%, VPN 96%; OMA: S 20%, E 92%, VPP 12%, VPN 96%; extremidades frías: S 46%, E 69%, VPP 7%, VPN 96%. LCR patológico: S 30%, E 82%, VPP 14%, VPN 92%.

Datos del Protocolo III

Por su misma naturaleza no generó resultados.

DISCUSIÓN

La fiebre es una conducta-respuesta de los seres vivos ante una acción o una agresión que desequilibra su interior o sus interacciones con el medio ambiente.²⁸⁻²⁹

A través de la historia, siempre se discutió si la fiebre resultaba beneficiosa o perjudicial.²⁻⁴

Kluger, en 1980, la definió como una elevación activa de la temperatura corporal³⁰ que disminuye la morbilidad, aumenta la sobrevida,³¹ mejora algunas funciones inmunológicas³ y modifica otras.

Sin embargo, hay efectos desfavorables, como el aumento o el gasto metabólico,⁵ el mayor trabajo pulmonar,³² y cardíaco,^{6,33} los dolores musculares que la acompañan⁴ y las convulsiones asociadas

En la normotermia, el punto de ajuste y la temperatura corporal coinciden³⁰ (Gráfico 2). En la fiebre, sube, en primer lugar, el punto de ajuste y luego, cronológicamente, la temperatura corporal con el escalofrío por el redireccionamiento del flujo sanguíneo.³⁰

En la hipertermia, el punto de ajuste es normal y la temperatura corporal, se eleva

TABLA 2. *Variables cruzadas con gravedad*

	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %
Aleteo nasal	31	93	93	32
Convulsiones	3 (protector)	89	41	24
Extremidades frías	34	76	80	29
Goteo pos nasal no transparente	22	93	90	30
Quejido audible	22	92	89	29
Rinorrea	37	89	91	33
Tiraje subcostal	72	78	90	50
IRO	52	85	91	38
IRR	40	93	94	35
Escala YOS	51	64	80	31
Convivencia	83	23	76	33

IRO: Insuficiencia respiratoria obstructiva

IRR: Insuficiencia respiratoria restrictiva

YOS: Yale Observation Scale

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

por una absorción de calor desde una fuente externa o por acción de una droga, sin una adecuada disipación.³⁰ Fiebre e hipertermia no son sinónimos.

Así, describimos un mecanismo que llamamos efervescente, porque responde en la infección elevando la temperatura corporal para mejorar las defensas. Superada la agresión, ocurre su desactivación. La elevación térmica tiene un techo, razón por la cual es excepcional la hiperpirexia, que es la situación clínica con temperatura rectal igual o superior a 41, 1° C, en la cual el mecanismo autorregulable de efervescencia-defervescencia, parece superado por alguna circunstancia grave.³⁴

Tiene que existir un mecanismo en espejo –defervescente– limitante del anterior, como ocurre con el sistema coagulático. Hay diferentes hechos que lo hacen presumir:³⁵⁻³⁷ (a) los glucocorticoides inhiben la síntesis de prostaglandina E2;^{38,41} (b) el factor liberador de la corticotropina realimenta negativamente al hipotálamo;⁴² (c) las terminaciones nerviosas de la región septal producen arginina-vasopresina que ejerce acción antipirogénica en receptores cerebrales específicos, donde su bloqueo activo produce el “techo autorregulable” de la fiebre;⁴³⁻⁴⁵ (d) la hormona alfa-melanocítica, sintetizada en las neuronas del núcleo arcuato antagoniza las citoquinas como la IL-1;⁴⁶⁻⁴⁹ y (e) el factor de necrosis tumoral puede limitar la fiebre en animales de laboratorio inoculados con lipopo-

lisacáridos bacterianos (este factor participaría en los dos sistemas, efervescente y defervescente).⁵⁰

En síntesis, la hipótesis que asumimos actualmente considera la fiebre como una respuesta natural para estimular las defensas frente a la agresión de una noxa, como un microorganismo. Superada la agresión se desactiva el mecanismo efervescente.

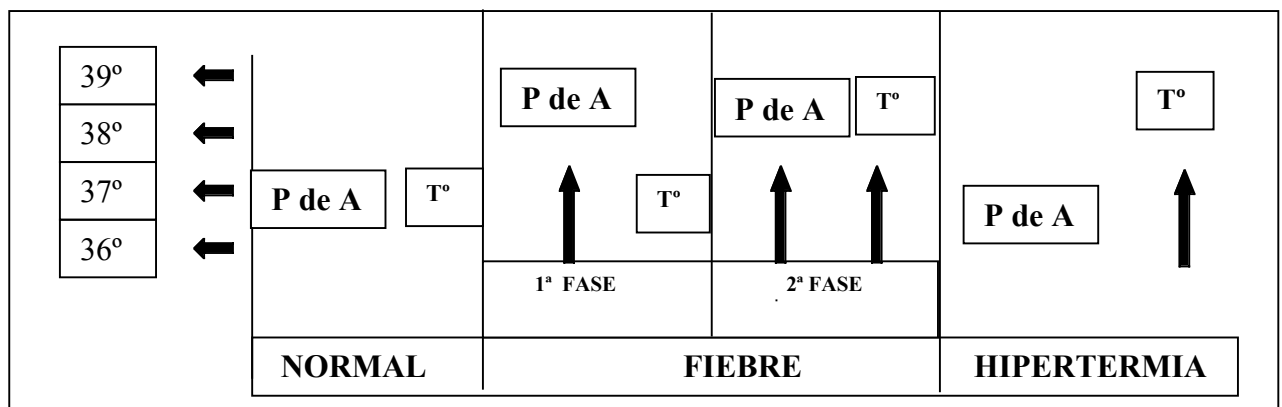
Planteado el aspecto fisiopatológico de la fiebre, abordaremos el asistencial: el pediatra frente al niño febril y su familia. En esa particular circunstancia, el médico tiene dos preocupaciones iniciales, una convicción previa y una complicada tarea anexa que deberá afrontar (*Gráfico 1*).

Sus preocupaciones iniciales son, en primer lugar, descubrir qué se esconde detrás de la fiebre. El espectro abarca la posibilidad de una enfermedad focal grave, un cuadro de bacteriemia, la presencia de sepsis, una enfermedad febril sin foco, el comienzo de fiebre de origen desconocido o una enfermedad febril autolimitada.

En segundo lugar, establecer la probabilidad de una convulsión febril. La importancia de la bacteriemia reside en que, si bien por su evolución natural, puede curar espontáneamente en más del 94,0 % de los casos,⁵² también puede dar origen a una complicación piógena mayor o a una enfermedad focal – como una meningitis– y en pocos casos, dar lugar a una sepsis.^{53,54} (*Gráfico 3*).

El concepto de bacteriemia oculta fue acuñado por Torphy en 1970. Se caracteri-

GRÁFICO 2. Temperatura y punto de ajuste en la fiebre e hipertermia



Fuente: Esquema de los autores basado en la referencia bibliográfica 30, 86-91.

za por la positividad de los hemocultivos y la escasez de signos, además de la fiebre.⁵⁵ Es difícil distinguir a los niños con bacteriemia oculta de los que padecen una enfermedad autolimitada viral.⁵⁶ En nuestra serie (en razón de una infraestructura operativa no unificable por la participación de más de 20 establecimientos) no se pudo registrar, quizás por el número de enfermedades autolimitadas que evolucionaron a noautolimitadas y que constituyeron 1,42 % de la muestra ambulatoria y también en los internados febriles puros al ingreso con hemocultivo positivo y que constituyeron 0,64% de la muestra. La incidencia tal vez fue mayor,⁵⁶ ya que sólo una pequeña cantidad de bacteriemias ocultas desarrolla enfermedades focales graves.

La frecuencia en las series fluctúa entre 4,0% y 10,0% de los hemocultivos realizados.⁵⁷ Nuestros hemocultivos positivos fueron 39/465 (8,4%).

Los días previos y posteriores al ingreso con fiebre, con medias de 2,23 en días previos y 1,75 de los días posteriores al ingreso, significativamente diferentes.

Coincidimos con lo investigado por varios autores en el sentido de que a mayor fiebre, mayor incidencia de bacteriemia, te-

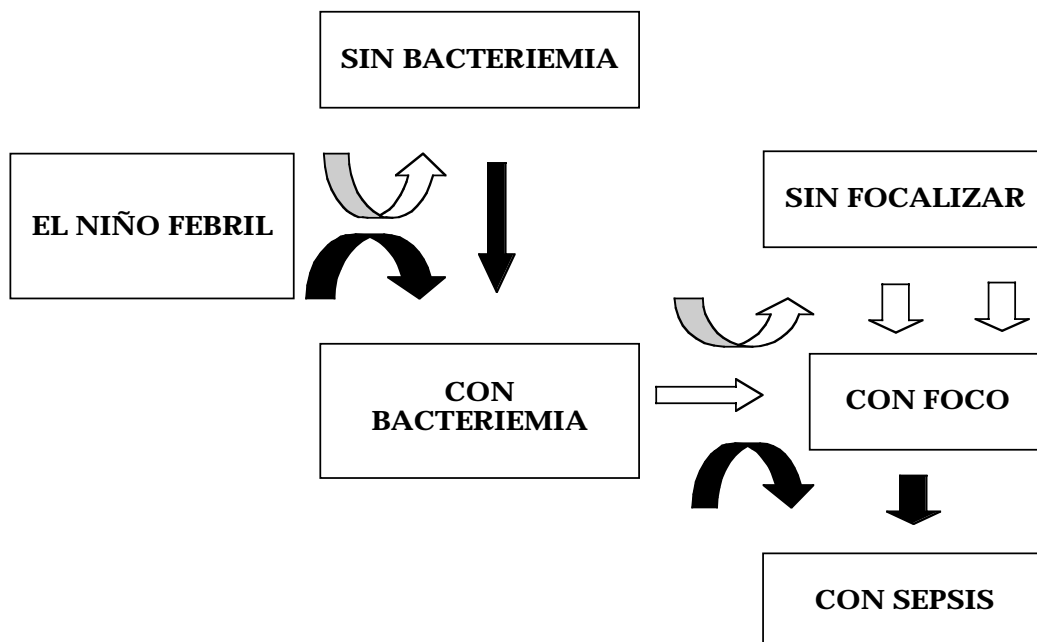
niendo en nuestra serie un valor de corte de 39°C, con S= 92%, E= 21%, VPP= 18% y VPN= 93%.⁵⁸ Además del nivel térmico, encontramos otros factores de riesgo asociados con bacteriemia: el deterioro inmunitario, las enfermedades focales graves padecidas anteriormente, la convivencia con otros niños (hermanos y guardería). Aunque esta variable actúa con carácter protector, pues a mayor convivencia con otros niños menor incidencia de bacteriemia.

Coincidimos con Lorin¹ en lo referente a la hipoinmunidad. En nuestra serie hubo 31 niños con SIDA, dada la especialización de algunos sectores de los hospitales involucrados.

En cambio, resultaron factores de riesgo independientes: (a) la edad; (b) el sexo; (c) los antecedentes perinatales; (d) la alimentación específica en los menores de 6 meses; (e) el estado nutricional; (f) el cumplimiento del plan de vacunación; (g) los episodios febriles previos (ya fueran únicos o repetidos); y, (h) la patología febril previa.

Al relacionar la bacteriemia con las diferentes síntesis sindromáticas al ingreso, fue notable la asociación con: hipertensión de fontanela, el llanto al mover al niño, la

GRAFICO 3. *Discurso del pensamiento médico*



Fuente: esquema de los autores basado en las referencias bibliográficas 104, 105, 106, 107 y 114

rinorrea no transparente, la insuficiencia respiratoria obstructiva, el síndrome meningeo, el síndrome petequial fuera del área de Valsalva (E= 97% y VPN= 93%) y con las rigideces.

La relación entre toxicidad y gravedad fue bien establecida por Mc Carthy en una serie de trabajos realizados en la Universidad de Yale en la década de 1980^{16, 59-62} al desarrollar las escalas de observación de enfermedad aguda (YOS) (*Tabla 1*) para objetivar y cuantificar los signos de presentación y obtener un instrumento apto para la toma de decisiones.

Nuestras investigaciones confirmaron los hallazgos de Mc Carthy, no sólo en cuanto a gravedad. Las extrapolamos a bacteriemia, hallando asociación tomando como valor de corte una puntuación de 10.⁶² Con S= 51%, E= 64%, VPP= 80% y VPN= 31%. El método demostró ser un incador predictivo útil en presencia de gravedad o de bacteriemia.

También resultó interesante monitorear el estado de los pacientes realizando el YOS, diariamente y se detectó una caída significativa en el puntaje a las 24 horas del ingreso.

Cuando el pediatra atiende un niño febril, suma a la preocupación por la gravedad y la bacteriemia, la existencia de una enfermedad focal. Para ello es útil conocer los cuadros por frecuencia de aparición. Al respecto, Mc Carthy⁶⁵ publicó una serie comparable con la nuestra, coincidiendo en los hallazgos con lo referido en el Red Book de 1992.⁶⁶

En nuestra serie, censamos 609/823 pacientes graves que presentaron asociación con la síntesis sindromática al ingreso o con signos presentes en ese momento. Dentro de los que tuvieron esa asociación encontramos: (a) insuficiencia respiratoria obstructiva; (b) insuficiencia respiratoria restrictiva; (c) aleteo nasal; (d) rinorrea no transparente; (e) goteo posnasal no transparente; (f) tiraje subcostal; (g) quejido audible; (h) taquipnea; (i) extremidades frías. Los VPP se acercan en general al 90%. La prevalencia de gravedad (74%) puede hacer que los VPP estén algo sobrestimados pero sin perder significación.

La gravedad también presentó asociación con YOS y con el ámbito de convivencia.

Hay consenso en la bibliografía en dar valor al interrogatorio y al examen físico para detectar los factores de riesgo.¹⁷ Un signo muy importante, vinculado tanto a la gravedad como a la bacteriemia y a las enfermedades febriles severas, es la presencia de petequias fuera del área de Valsalva,⁶⁷⁻⁶⁸ que nuestra investigación confirmó plenamente.

Al recoger cuidadosamente los signos presentes al ingreso, pudimos observar que tanto la taquipnea como el tiraje subcostal se detectaron en más de la mitad de los casos teniendo en cuenta el sesgo que dan las neumonías y las bronquiolitis. Lo mismo ocurre con la síntesis sindromática al ingreso, predominan en más del 50 % de los casos tanto la insuficiencia respiratoria obstructiva como la restrictiva.

Si bien hay una tendencia para efectuar un segundo examen después de dar un antipirético o un biberón, señalando como signo de gravedad que el niño continúe irritable,⁶⁹ no ha habido consenso al respecto.⁷⁰⁻⁷¹ Además, estas indicaciones tienen el inconveniente de demorar exámenes auxiliares o el tratamiento empírico inicial.

Una parte importante del trabajo del pediatra frente al paciente febril es la realización de exámenes auxiliares. Cuando los indica, piensa que asiste a una enfermedad no autolimitada y los criterios que lo motivan son principalmente tres: investigar bacteriemia, confirmar una sospecha de foco o buscar una asociación de pruebas rutinarias con gravedad o bacteriemia.

En nuestra casuística encontramos asociación entre bacteriemia o hemocultivo positivo con: C, relación C/PMN y vacuolas. En cambio, presentaron independencia la leucocitosis, el recuento de polimorfonucleares totales, la presencia de granulaciones tóxicas y la eritrosedimentación en primera hora. Adjudicamos valor a más de 500 neutrófilos en cayado por mm³ y al índice mayor de 0,14.

De acuerdo con nuestros resultados, seleccionamos como indicadores predictivos de bacteriemia a: YOS al ingreso mayor de 10, las petequias fuera del área de Valsalva, los neutrófilos encapado >500, el índice C/PMN > 0,14 y las vacuolas.

Las convulsiones febriles (CF) constitu-

yen el trastorno convulsivo más frecuente en los niños, ocurren entre los 6 meses y los 6 años, asociadas o precipitadas por la fiebre debido a una infección no localizada en el sistema nervioso central en un paciente neurológicamente normal.⁷⁻⁹ En la franja etaria de riesgo afectan entre 3% y 5% de los niños sanos.⁷²⁻⁷⁴

En nuestra serie (1 a 24 meses), sobre 14.468 consultas por fiebre (Protocolo I), presentó convulsiones el 2% (n=286). En tanto que en los pacientes internados (protocolo II), tuvo CF el 5% (41/823 niños)

Ambas diferencias son explicables, los pacientes ambulatorios no pertenecen con exactitud a la franja expuesta y la presencia en nuestra casuística como no convulsivos, no agota la posibilidad de serlo en otro episodio febril, dentro de la edad de riesgo; en cambio los pacientes internados, por ser pacientes graves, concentran mayor número relativo de observaciones.

Dentro de los factores asociados con la incidencia de CF podemos encontrar: (a) la edad promedio para CF es de 12,78 meses, mientras que para los no convulsivos es de 8,7. El 90% presentó la CF entre los 12 y los 24 meses de edad;^{9,75,79} (b) el hallazgo de rigideces; (c) la presencia de extremidades frías; (d) la otitis media aguda; (e) la presencia de gravedad; (f) la presencia de síndrome meníngeo; (g) LCR patológico.

Además, presentaron independencia con temperatura al ingreso, la antipirexia previa y la aplicación de vacunas en los 15 días previos al episodio. No tuvimos coincidencia con los autores que encontraron asociación con uno u otro sexo.^{72,73,75}

Nuestra decisión de hacer PL estuvo estadísticamente influida por la presencia de CF, además de YOS mayor de 10 y de la menor edad. Los exámenes de laboratorio en los pacientes convulsivos demostraron en 30% de los casos (6/20) LCR patológicos. En cambio, en los pacientes no convulsivos correspondió a 20%, aunque esta diferencia no fue significativa.

Aunque las medidas antitérmicas se indican generalmente en las CF, se sabe,⁸ que no las impiden, sean éstas físicas o farmacológicas.⁸¹ Nuestra serie es coincidente con este estudio (p= 0,028). Tampoco hallamos diferencias en la temperatura corporal de ingreso entre la serie de convul-

sivos y los no convulsivos.

Un problema que nos motivó fue investigar la atención del niño febril

En los objetivos del trabajo, suponíamos que la consulta por fiebre era una de las principales causas por la que los padres acuden a los centros de atención. Para McCarthy,⁸² 20% de los niños atendidos en guardia tenían fiebre, mientras que para Hoekelman,⁸³ representaban el 26% en la práctica privada. En nuestra serie, fue de 22,19%, con 26,8% en consulta de guardia y 17,9% en consultorio externo.

Nosotros comprobamos que el sistema sólo puede informar acerca del 29% de la casuística y el desgranamiento, del 71,0%. Quizás esta pérdida de referencia sea tan importante porque los niños que mejoran espontáneamente por evolución natural no concurrirían nuevamente a la consulta, pero también, por falencias en los sistemas de registro.

También creíamos que habría una importante mayoría de enfermedades autolimitadas, pero no fue así: sólo el 58% contra el 42% de noautolimitadas.

Se registraron 206 casos de enfermedades autolimitadas que pasaron a no autolimitadas por agravamiento observado por los padres y confirmado por los médicos, constituyendo 1,42% de los 14.468 niños febriles censados.

Es importante conocer el mecanismo de acción de las medidas antipiréticas

El *Gráfico 2*⁸⁴ nos plantea varias situaciones. En la primera columna de la izquierda el punto de ajuste y la temperatura corporal coinciden en 37° C. En la columna del centro, figura la fiebre con sus dos fases; en la primera aumenta el punto de ajuste, es el momento del escalofrío para guardar calor mediante la vasoconstricción periférica y el esfuerzo metabólico interno para subir la temperatura corporal hasta lo necesario para activar las defensas, en la segunda fase. En la columna de la derecha se representa la hipertermia, en la cual, por una fuente de calor externa sube la temperatura corporal sin modificar el punto de ajuste.

Con este esquema conceptual se describen las siguientes medidas antipiréticas en el *Gráfico 4*:⁸⁵ por un lado, las que actúan únicamente sobre la temperatura corporal sin afectar el punto de ajuste, como quitar

abrigo, bañar, pasar la esponja húmeda o aplicar compresas tibias creando un gradiente térmico entre el organismo y el medio ambiente.

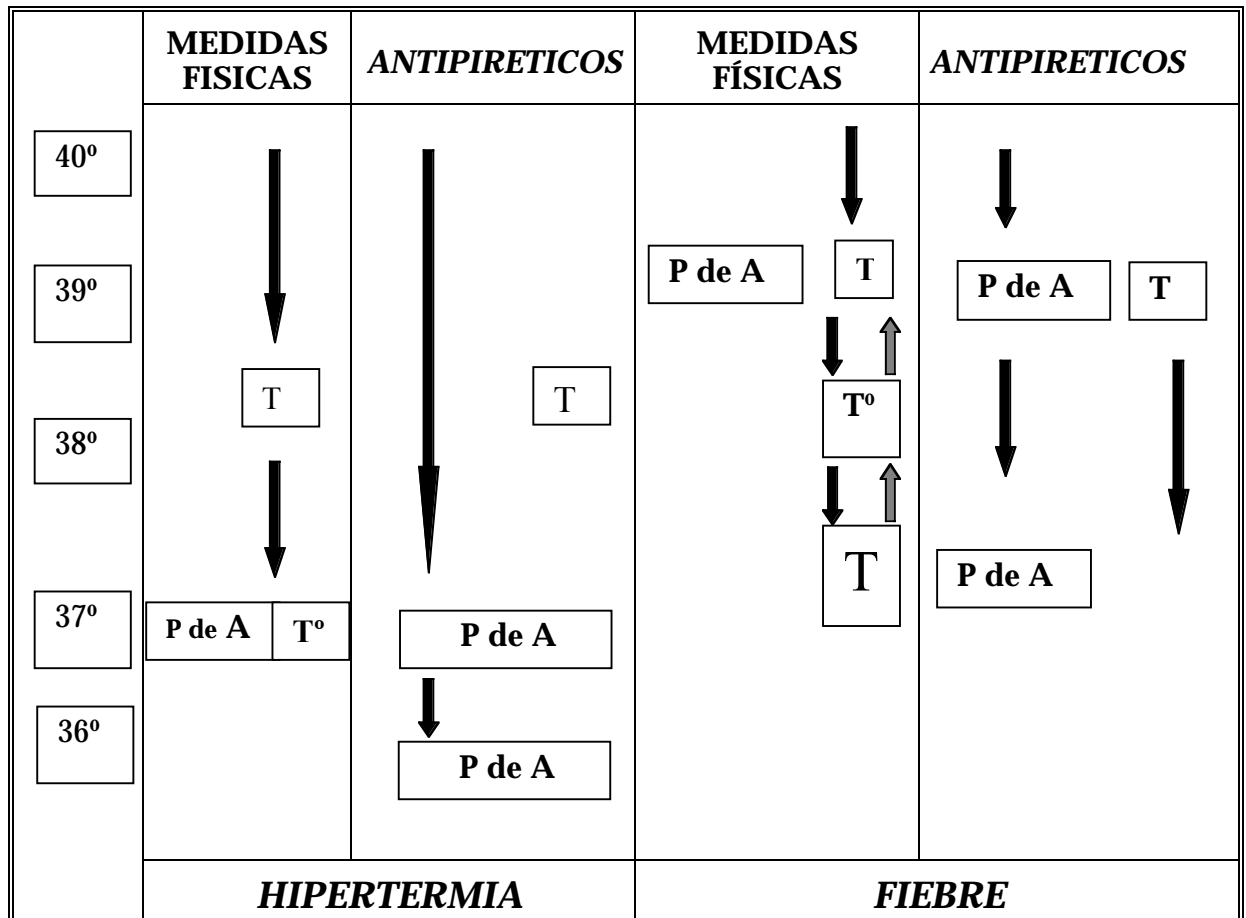
Al aplicar estas medidas en la fiebre, como el punto de ajuste permanece alto, vuelve a elevarse la temperatura corporal que bajó. En cambio en la hipertermia resultan eficaces. Mientras que, a su vez, actúan de otro modo las que participan interfiriendo con la elevación del punto de ajuste, como las conocidas drogas antipiréticas,⁸⁶ como el ácido acetilsalicílico,⁸⁷ paracetamol,⁸⁸ dipirona,⁸⁹ el ibuprofeno⁹⁰ y el diclofenac.⁹¹

El esquema simplificado que denominamos bases moleculares de la fiebre (*Gráfico 5*)⁹² complementa nuestra observación, pues a partir de la interleuquina-1 (una citoquina clave, aunque en realidad se trata de una cascada de citoquinas),⁹³⁻⁹⁵ se

desarrollan acciones en tres campos: (a) en el hipotálamo anterior: la ciclooxygenasa-2, la prostaglandina E 2, el punto de ajuste que se eleva, la acción sobre el sistema nervioso central, el mensaje al hipotálamo posterior y la vasoconstricción periférica. Su objetivo es generar calor y ahorrarlo;⁹⁶⁻⁹⁷ (b) en el músculo estriado: la prostaglandina E 2, la proteólisis (4); y (c) en los neurotransmisores: el zinc, los receptores GABA-érgicos y los NMDA-érgicos, y la producción de la convulsión febril.^{73,98-100}

Por estas razones, las medidas antipiréticas se asumen así: las físicas influyen en el campo dependiente del hipotálamo posterior. Mediante un accionar exclusivamente periférico, haciendo lo que el organismo posiblemente “no quiere” para ese momento (perder calor). Al contrario, necesita guardarlo y por eso tiembla, tiene frío y

GRÁFICO 4. Medidas antipiréticas en la fiebre y en la hipertermia

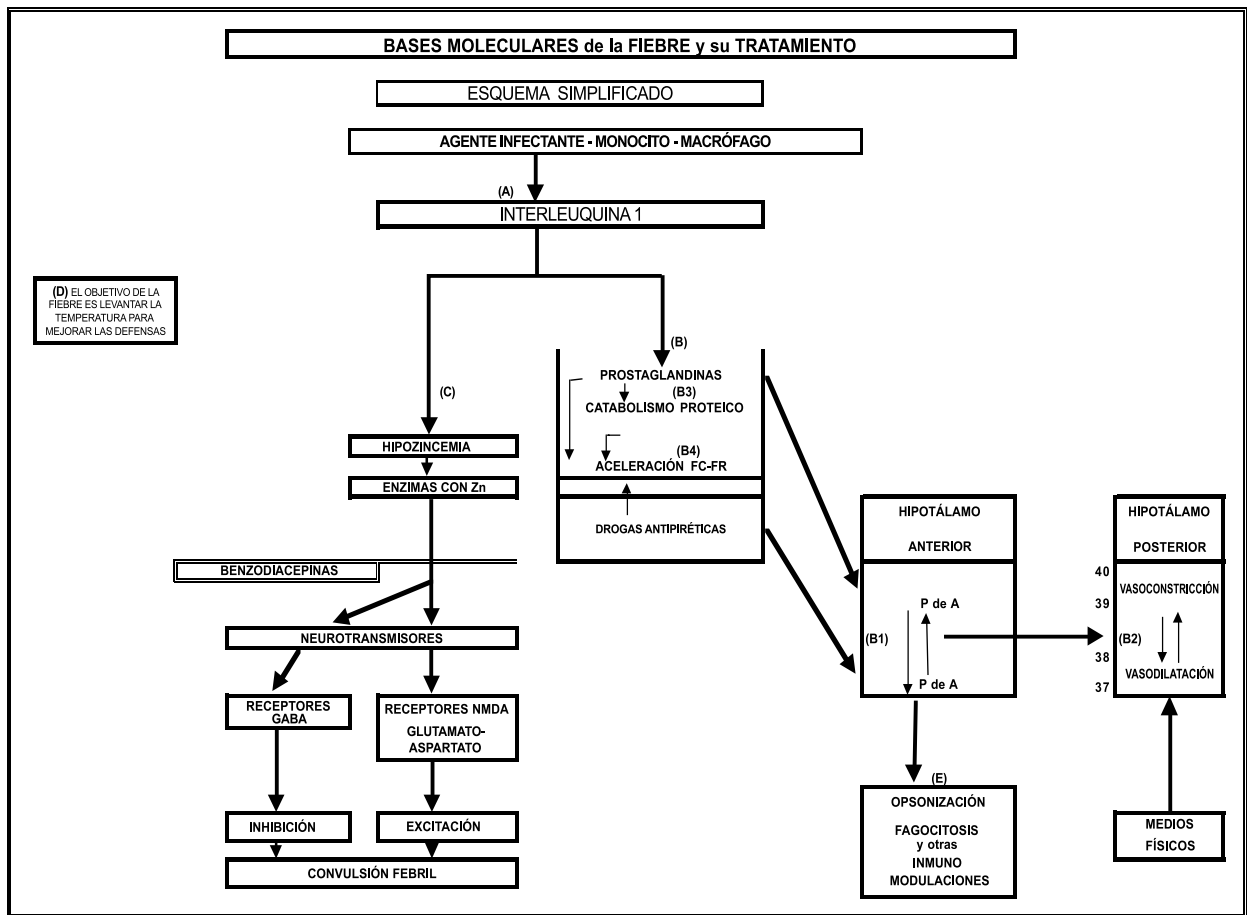


Fuente: esquema de los autores basados en las referencias bibliográficas 30, 86-91.

desarrolla conductas de abrigo.¹⁰¹ Los fármacos interfieren en el circuito ciclooxigenasa-2/prostaglandina E 2 rectificando la elevación del punto de ajuste y limitando la acción de las prostaglandinas sobre el músculo estriado.¹⁰² Ni unas ni otras actúan en el área de los neurotransmisores, por ello fracasan para impedir las convulsiones febriles.

Coincidimos con Chog-Cy¹¹ en la existencia de sobreprescripción de fármacos antipiréticos con Sharbej¹⁰ cuando afirma que los baños acentúan el malestar del niño (llanto, escalofríos) con Lorin¹⁰³ y con Schmitt¹² privilegiando al paracetamol (10-15 mg/kg/dosis cada 4 a 6 horas). Recordamos con Ward¹⁰⁴ los peligros del AAS (síndrome de Reye) y los beneficios de ha-

GRAFICO 5 Bases moleculares de la fiebre y su tratamiento



(A) El ingreso de un virus o bacteria provoca la formación de INTERLEUKINA 1. A partir de ella se generan dos cadenas metabólicas: las de las PROSTAGLANDINAS (B) y la del Zinc y las de los NEUROTRANSMISORES (C).

(B) Las prostaglandinas elevan el Punto de Ajuste en el Hipotálamo Anterior (B1) y provocan vasoconstricción a partir del Hipotálamo Posterior (B2). También exageran el catabolismo proteico (B3) y aceleran el metabolismo y registros vitales (B4).

(C) Baja el Zinc, se afectan las enzimas dependientes y esto afecta a los neurotransmisores propendiendo a la convulsión febril.

LOS TRATAMIENTOS actúan en los medios físicos (B2), en los fármacos (B) y en las benzodiazepinas (C), de lo que se comprende su real valor.

Fuente: Esquema Simplificado de los Autores

ber restringido su uso.¹⁰⁷ Tenemos en cuenta los nuevos aportes acerca de la relación entre el uso del ibuprofeno y las fascitis necrotizantes que complican gravemente la varicela,¹⁰⁶⁻¹⁰⁷ los inconvenientes que se adjudican a la dipirona⁸⁹ y la vinculación del diclofenac con el síndrome de Reye.¹⁰⁸ Hay advertencias sobre el uso del paracetamol en grandes desnutridos y en el período febril de las hepatitis por su asociación con fallo hepático agudo.¹⁰⁹ No nos seduce la alternancia de ibuprofeno y paracetamol, como acaba de señalar Mayoral, pues –según él– carece de fundamentos científicos,¹¹⁰ como ninguna otra alternancia o combinación, pues aumentan el riesgo de toxicidad, de reacciones adversas¹¹¹ y en nuestra experiencia, de hipotermias reactivas persistentes.

Mackowiak¹¹² señala que hay observaciones experimentales y clínicas que sugieren que el tratamiento antipirético aumenta la duración y severidad de algunas infecciones, aunque reconoce que los datos son todavía fragmentarios para otorgarles validez decisiva.

Nuestra postura actual en este campo es: contemporizar con la fiebre, dar bienestar, atenuar el dolor, desentrañando lo antes posible la condición de la enfermedad autolimitada o no autolimitada. Simultáneamente, se debe educar a los padres combatiendo los mitos y convencer a los pediatras sobre la racionalidad de las prescripciones a indicar.

El tratamiento empírico inicial (TEI) es la indicación de antibióticos (ATB) a los niños febriles con impresión de gravedad antes de tener una etiología cierta, producto del diagnóstico de un foco o del resultado positivo de un hemocultivo.¹¹³ Este concepto surgió cuando varios estudios retrospectivos en niños que desarrollaron bacteriemias demostraron que aquéllos que recibieron tempranamente antibióticos evolucionaron mejor.^{114,115} La mayor objeción residía en que había pocos pacientes que, por cursar con bacteriemia oculta, se beneficiarían, en tanto que la gran mayoría recibiría una medicación innecesaria, por lo que se diseñaron estrategias para evitarlos, una vez definido el bajo riesgo.¹¹⁶

Creemos que implementar el TEI es una decisión comprometida por factores con-

trapuestos no siempre científicos, muchas veces emocionales, legales o de infraestructura. En efecto, en los niños pequeños, se contraponen la preocupación por una bacteriemia, y sus consecuencias focales o generales contra la demora habitual de los hemocultivos. Recientemente se publicó que la gran mayoría de los patógenos mayores se hemocultivan en las primeras 48 horas.¹¹⁷ En definitiva, la responsabilidad por lo que “no se hizo” (jurisprudencia de medios) contra el tratamiento a ciegas que supone el TEI.

Por ello investigamos porqué se lo instituyó en nuestros establecimientos. La decisión estuvo ligada a la edad y la presencia de petequias fuera del área de Valsalva. El laboratorio, por medio de la dinámica de blancos, sirvió de apoyo, así como las pruebas auxiliares específicas para cada enfermedad focal.

En la internación indicamos amoxicilina (11%), ampicilina (28%) y ceftriaxona (11%), hasta recibir el resultado de los hemocultivos, continuando según la sensibilidad en los positivos e interrumpiendo en los negativos.

Al ingreso no recibió ATB el 19%; se implementó TEI con ampicilina en 33%; ceftriaxona en 11%; cefuroxima en 7%; cefotaxima en 6%; y amoxicilina en 2% de los pacientes.

Antes del ingreso, una minoría (22%) fue medicada con amoxicilina (9%). Por propia iniciativa de los padres sólo dos pacientes recibieron ATB.

Como aporte final, creemos que en la atención del niño febril, deben seguirse seis pasos obligatorios: observación, interrogatorio, examen físico, monitoreo clínico, exámenes auxiliares, tratamiento de la fiebre y empírico inicial.

CONCLUSIONES

1. La aparición de fiebre en niños de 1 a 24 meses es una de las causas (22,19%) que más moviliza a los padres a la consulta médica.
2. Existe en ese grupo de consultas por fiebre un predominio de enfermedades autolimitadas. Este sesgo es de sólo el 55% frente al 45% de las no autolimitadas, explicándose la escasa diferencia por el gran desgranamiento en el segui-

- miento de los pacientes (71%).
3. El pediatra frente al niño febril asume dos preocupaciones: la existencia de una enfermedad grave, con su correlato de bacteriemia, y la posible asociación con una convulsión febril.
 4. Encontramos indicadores predictivos para enfermedad grave y bacteriemia de tres órdenes: factores de riesgo, escalas de observación clínica y exámenes auxiliares.
 5. Los factores de riesgo asociados fueron la hipoinmunidad y la patología febril previa no autolimitada.
 6. Los factores de riesgo independientes incluyeron edad, sexo, antecedentes perinatales, alimentación específica, estado nutritivo, vacunas recientes y episodios febriles previos autolimitados. La convivencia con otros niños actuó con carácter protector desde el punto de vista estadístico.
 7. Con las escalas de observación clínica, se reconoció la asociación de bacteriemia y de gravedad con YOS para una puntuación mayor de 10.
 8. Se observó asociación con hemocultivo, recuento de neutrófilos en cayado e índice neutrófilos en cayado/polimorfonucleares totales. De igual modo se reconoció asociación con las pruebas de laboratorio relacionadas con cada enfermedad focal.
 9. Las convulsiones febriles presentaron una incidencia dentro de los porcentajes reconocidos, con algunas variaciones relacionadas al tipo de muestra. El nivel de temperatura al ingreso y el tratamiento antipirético previo no condicionaron su aparición. Forzaron mayor número de punciones lumbares.
 10. Es necesario actuar con sensatez al indicar medidas antipiréticas, considerando el equilibrio existente entre los efectos beneficiosos de la fiebre al potenciar la respuesta inmune y los adversos, como el catabolismo proteico, las mialgias y el aumento del gasto metabólico.
 11. El manejo del niño febril requiere seis pasos obligatorios: observación, interrogatorio, examen físico, monitoreo clínico, pruebas auxiliares y tratamiento de la fiebre (antitérmico y etiológico).z

BIBLIOGRAFIA

1. Lorin M. Patogenia de la fiebre y su tratamiento. En : Oski F. *Pediatría: Principios y Prácticas*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1993: (II) 1070-1072.
2. Morrison P. May be fever is beneficial? *Pediatrics* 1980; 66: 69-76.
3. Roberts N. Temperature and host defense. *Microbiol Rev* 1979; 43: 241-259.
4. Guérin J, Savin E, Baillart O. La fiebre. *Enciclopedia Med Chir Maladies Infec* 1985; 8000 A 50: 11.
5. Delas A, Geddes L, Voorhees W. End-tidal CO₂, CO₂ production and O₂ consumption as early indicators of approaching hyperthermia. *Biomed-Instrum-Technol* 1990; 24 (6): P 440-444.
6. Sagach V, Shimanskaia T. Cardiodynamics and cardiac pump function in hyperthermia. *Biull Eksp Biol Med* 1993; 115 (6):563-564.
7. Fejerman N. Controversias en convulsiones febriles. *Correo de la SAP* 1995; 3:18-24.
8. Consensus Development Panel: Febrile seizures: long term management of children with fever-associated seizures. *Pediatrics* 1980; 66:1009-1012.
9. Hirtz D. Convulsiones febriles. *Ped Rev* 1997; 18 (4):143-147.
10. Sharber J. Value of tepid sponges bathing in reduction of fever. *Am J Emerg Med* 1997; 15:188-192.
11. Chong C, Allen D. Childhood fever. *Singapore Med J* 1996; 37 (1):96-100.
12. Chou Y. Análisis estadístico: Interamericana: México 1977 ISBN 968-25-0208-X.
13. Definición operativa de los autores.
14. Lejarraga H, Anigstein C, Di Candia A. *Crecimiento y Desarrollo* 1986-SAP.
15. Schmitt B. Fever childhood. *Pediatrics* 1984; 74-5 (2): 929-936.
16. Mc Carthy P, Sharpe M, Spiesel S. Observation scales to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics* 1982; 70 (5): 802-809.
17. Mc Carthy P. Estudio del niño enfermo en la consulta y en la clínica. *Tratado de Pediatría Nelson*. 2ª Ed. Madrid, 1992:277-280.
18. Liu C, Lehan C, Speer M. Early detection of bacteremia in an outpatient clinic. *Pediatrics* 1985; 75:827-831.
19. Mason E. Uso del Laboratorio de Bacteriología. *Pediatría: Principios y práctica*. Oski. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1993 T.II: 1388-1392.
20. Listado de antimicrobianos para uso interno del Hospital Gutiérrez. Buenos Aires 1993.
21. Listado de agentes bacterianos para uso interno del Hospital Gutiérrez. Buenos Aires 1993.
22. Long S. Virus sincicial respiratorio. *Pediatría: Principios y práctica*. Oski. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1993 T II:1253.
23. Listado de agentes virales para uso interno del Hospital Gutiérrez. Buenos Aires, 1993.
24. Comité de Nefrología. *Criterios de Diagnóstico y tratamiento*. Buenos Aires. 1987 SAP.
25. Linton M, Gallo P, Logan C. *The Practical Statistician*. Brooks/cole. Publishers. California. USA 1975 ISBN; 0-8115-0127-8.
26. Steel R, Torrie J. *Bioestadística: principios y procedimientos*. México: Mc Graw-Hill Editores.
27. Fescina R, Belitzky R. Evaluación de los procedimientos diagnósticos. Aspectos metodológicos.

- Publ. Cient. CLAP N° 1081. Montevideo 1985.
28. Straface R. El niño febril. Cuestiones disputadas. *Infancia* 1985; 4 (1):21-30.
 29. Lorin M. El niño febril. Manejo clínico de la fiebre y de otros tipos de piroxia. Buenos Aires: El Ateneo 1983.
 30. Kluger M. Fever. *Pediatrics* 1980; 66 (5):720-724.
 31. Kluger M. Is fever beneficial? *Yale J Biol Med* 1986; 9 (2): 89-95.
 32. O'Dempsey T, Laurence B, Mc Ardle T. The effect of temperature on respiratory rate in febrile children illnesses. *Arch Dis Child* 1993; 68(4): 492-495.
 33. Goetz T, Manohar M. Isoproterenol-induced maximal heart rate in normothermic and hyperthermic horses. *Am J Vet Res* 1990; 51 (5): P743-746.
 34. Mc Carthy P, Doland T. Hyperpyrexia in children. *Am J Dis Child* 1976;130: 849-851.
 35. Jansky L, Vibiral S. Neuropeptides and body temperature control during normothermia and fever. *Acta Physiol Pol* 1990; 41 (1-3):33-44.
 36. Strijbos P, Horan M, Carey F. Impaired febrile response of aging mice are mediated by endogenous lipocortin-1. *Am J Physiol* 1993; 265 (2 Pt 1): E 289-297.
 37. Zeisberger E, Roth J. Neurobiological concepts of fever generation and suppression. *Neuropsychobiology* 1993; 28 (1-2):106-109.
 38. Zanker B, Waltz G, Weider K. Evidence that glucocorticosteroids block expression of the human interleukin-6 by accessory cells . *Transplantation* 1990; 49:183-185.
 39. Mukaida N, Zachariae C, Gusella G. Dexamethasone inhibits the induction of monocytes chemotactic-activating factor production by IL-1 or tumor necrosis factor. *Immunol.* 1991; 146:1212-1215.
 40. Morrow L, Mc Clellan, J Conn C. Glucocorticoids alter fever and IL-6 responses to psychological stress and to lipopolysaccharide. *Am J Physiol* 1993; 264 (5 Pt 2):R 1010-1016.
 41. Morrow L, Mc Clellan J, Klir J. The CNS site of glucocorticoid negative feedback during LPS- and psychological stress-induced fevers. *Am J Physiol* 1996; 271 (3 Pt 2):R 732-R 737.
 42. Milton N, Hillhouse E, Milton A. A possible role for endogenous peripheral corticotrophin-releasing factor-41 in the febrile response of conscious rabbits. *J Physiol Lond* 1993; 465:415-425.
 43. Cridland R, Kastig N. Fever alters osmosensitivity of hypothalamic-vasopressin system in the rat. *Can J Physiol Pharmacol* 1993 71 (3-4):222-226.
 44. Milton N, Hillhouse E, Milton A. Does endogenous arginine vasopressin has a role in the febrile responses of conscious rabbits? *J Physiol Lond* 1993; 469:525-534.
 45. Bock M, Roth J Kluger M. Antipyrexia caused by stimulation of vasopressinergic neurons and intraseptal or systemic infusions of gamma-MSH. *Am J Physiol* 1994; Feb:266.
 46. Deeter L, Martin L, Lipton J. Antipyretic effect of central alpha-MSH summates with that of acetaminophen or ibuprofen. *Brain Res Bull* 1989; 23 (6): 573-575.
 47. Lipton J. Modulation of host defense by the neuropeptide alpha-MSH. *Yale J Biol Med* 1990; 63 (2):173-182.
 48. Martin L, Catania A, Hiltz M. Neuropeptide alpha-MSH antagonizes IL-6 and TNF-induced fever. *Peptides* 1991; 12 (2): 297-299.
 49. Davidson J, Milton A, Rotondo D. Alphamelanocyte-stimulating hormone suppresses fever and increases levels of prostaglandin E 2 in the rabbit. *J Physiol Lon* 1992; 451:491-502.
 50. Long N, Otterness I, Kunkel S. Roles of interleukin 1 beta and tumor necrosis factor in lipopolysaccharide fever in rats. *Am J Physiol* 1990; 259 (4 Pt 2):R 724-R 728.
 51. Baron M, Fink H. Bacteremia in private practice. *Pediatrics* 1980; 66 (2):171-175.
 52. Avner J. Occult bacteremia. *Contemporary Pediatrics* 1997; 14 (6):53-65
 53. Mc Gowen J, Bratton L, Klein J. Bacteremia in febrile children seen in a "walk-in" pediatric clinic. *N Engl J Med* 1973; 288:1309.
 54. Bratton L, Teele D, Klein J. Outcome of unsuspected pneumococemia in children not initially admitted to the hospital. *J Pediatr* 1977; 90:703.
 55. Torphy D, Ray C. Occult pneumococcal bacteremia. *Am J Dis Child* 1970; 119:336-338.
 56. Jaffe D. Occult bacteremia in children. *Advances in pediatric infectious diseases Mosby-Year Book vol 9* 1994; 237-260.
 57. Waskerwitz S, Berkelhamer J. Outpatient bacteremia: clinical findings in children under two years with initial temperatures of 39 5°C or higher.
 58. Mc Carthy P, Jekel J, Dolan T. Temperature greater than or equal to 40°C in children less than 24 month of age. *Pediatrics* 1977; 59:663-668.
 59. Powell K. Fiebre sin foco infeccioso evidente. *Tratado de Pediatría Nelson, 3ª edición. Madrid* 1997, cap. 167:874.
 60. Mc Carthy P, Jekel J Stashwick C. History and observation variables in assessing febrile children. *Pediatrics* 1980; 65:1090.
 61. Mc Carthy P, Jekel, Stashwick C. Further definition of history and observation variables in assessing febrile children. *Pediatrics* 1981; 67:1981.
 62. Mc Carthy P, Lembo R, Baron M. Predictive value of abnormal physical examination findings in ill-appearing and well-appearing febrile children. *Pediatrics* 1985; 76 (2):167-171.
 63. Dagan R, Powell K, Hall B. Identification of infants unlikely to have serious bacterial infection although hospitalized for suspected sepsis. *J Pediatr* 1985; 107:855-860.
 64. Bonadio W, Shallow K, Smith D. Efficacy of Milwaukee protocol in distinguishing risk for serious bacterial infection in febrile young infants. *Ambulatory Pediatric Association. Am J Dis Child* 1993; 147:441.
 65. Mc Carthy P. Acute infections illness in children. *Comp Ther.* 1988; 14:51.
 66. *Red Book* 1986; 469-492.
 67. Baker R, Seguin J, Leslie N. Fever and petechiae in children. *Pediatrics* 1989; 84 (6):1051-1055.
 68. Quoc van Nguyen. Fever and petechiae in children. *Pediatrics* 1984; 74 (1):77-80.
 69. Jaffe D, Fleisher G. Temperature and total white blood cells count as indicators of bacteremia. *Pediatrics* 1991; 87:670-674.
 70. Torrey S, Henretig F, Fleisher G. Temperature response to antipyretic therapy in children: Relationship to occult bacteremia. *Am J Emerg Med* 1985; 3:190-192.
 71. Baker M, Fosarelli P, Carpenter R. Childhood fever. Correlation of diagnosis with temperature response

- to acetaminophen. *Pediatrics* 1987; 80: 315-318.
72. Waisburg H. Convulsiones febriles. *Arch.argent.pediatr* 1992; 94-96.
 73. Grippo J, Corral M. Convulsiones febriles. *Rev Hosp Niños Bs As* 1997; XXXIX, 172:114-118.
 74. Obi J, Ejeheri N, Alakija W. Febrile seizures. *Ann Trop Paediatr* 1994; 14 (3):211-214.
 75. Annegers J, Blakley J, Hauser W. Recurrence of febrile convulsion in a population based cohort. *Epilepsy Res*, 1990; 5 (3):209-216.
 76. Haslam R. Convulsiones febriles. *Tratado de Pediatría*. Nelson. 3ª edición en español. Interamericana: Madrid 1997; II:2102-2104.
 77. Laditan A. Analysis of the results of routine lumbar puncture after a first febrile convulsion in Hofuf-Saudi Arabia. *East Afr Med J* 1995; 72 (6):376-378.
 78. Apkede G, Abiodun P, Ambe J. Presenting feature of bacterial meningitis in young infants. *Ann Trop Paediatr* 1994; 14 (3):245-252.
 79. Knudsen F. Febrile seizures. Treatment and outcome. *Brain Dev* 1996; 18 (6):438-449.
 80. Devilat M, Paz Masafiero M. Discontinue selective prophylaxis of febrile convulsions at home with rectal diazepam. *Rev Chil Pediatr* 1989; 60 (4):195-197.
 81. Rothlin R, Tessler J, Zieher L. *Farmacología* 1994; 3: 93-104.
 82. Mc Carthy P. Controversies in Pediatrics: What tests are indicated for the child under 2 with fever. *Pediatr Rev* 1979; 1:51.
 83. Hoekelman R. Principles of Pediatrics. *Am J Dis Child* 1979; 13:1017.
 84. Esquema de los autores.
 85. Esquema de los autores.
 86. Kluger M. Drugs for childhood fever. *Lancet* 1992; 338 (8774):70.
 87. Chevallier B, Parat S, Renaud C. Monotherapy and treatment of fever in children. *Arch Fr Pediatr* 1992; 49 (8):759.
 88. Baker M, Fosarelli P, Carpenter R. Childhood fever: correlation of diagnosis with response to acetaminophen. *Pediatrics* 1987; 80 (3):315-318.
 89. Martínez C, Ceraso O, Brune K. Simposio Internacional sobre Dipirona. Buenos Aires 4 de septiembre 1997.
 90. Nahata M, Powell D Durrell D. Efficacy of ibuprofen in pediatric patient with fever. *Intern J Clin Pharmacol Therap Toxicol* 1992; 30 (3):94 - 96.
 91. Batista N: Acao do diclofenaco resinato gotas, asociado a antibiótico no tratamento das infeccoes das vias aéreas superiores. *Estudo comparativo en pediatria*. *Arq Bras Med* 1985; 59:6.
 92. Esquema de los autores.
 93. Dinarello C. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996; 87 (6):2095-2147.
 94. Fantuzzi G, Dinarello C. The inflammatory response in interleukin-1 beta- deficient mice: comparison with other cytokine-related knockout mice. *J Leukoc Biol* 1996; 59 (4):489-493.
 95. Kurokawa M, Imakita M, Kumeda C. Cascade of fever production in mice infected with influenza virus. *J Med Virol* 1996; 50 (2):152-158.
 96. Dinarello C, Cannon J, Wolff S. New concepts on the pathogenesis of fever. *Rev Infect Dis* 1988; 10:168-189.
 97. Kluger M, Kozak W, Conn C. The use of knockout mice to understand the role of cytokines in fever. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25 (2):141-144.
 98. Izumy Y, Ishii K, Akiba K. Hypozincemia during fever may trigger febrile convulsion. *Hypotheses*, 1990; 32 (1): 77-80.
 99. Schmiegelow K, Johnsen A, Ebbesen F. Gamma-aminobutyric acid concentration in lumbar cerebrospinal fluid patients with febrile convulsions and controls. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79 (11): 1092-1098.
 100. Arias C, Valero H, Tapia R. Inhibition of brain glutamate decarboxylase activity is related to febrile seizures in rat pups. *J Neurochem* 1992; 58 (1):369-373.
 101. Dinarello C, Wolff S. Patogenia de la fiebre y de la respuesta de fase aguda. En: *Mandell. Enfermedades Infecciosas*, 4ª Edición. Buenos Aires: 1997:582-589.
 102. Casteels M. Management of childhood fever. *Lancet* 1991; 338 (8779):1408.
 103. Lorin M. Ibuprofen for the fever. *Pediatrics* 1991; 87 (1):125-126.
 104. Ward M. Reye's syndrome, an update. *Nurse Pract* 1997; 12:45-46.
 105. Monto A. The disappearance of Reye's Syndrome. A public health triumph. *N Engl J Med* 1999; 340:1423-4.
 106. Zerr D, Alexander E, Duchin J, Koutsky L, Rubens C. A case-control study of necrotizing fasciitis during primary varicella. *Pediatrics* 1999; 103 (4 Pt 1):783-790.
 107. Choo P, Donahue J, Platt R. Ibuprofen and skin and soft tissue superinfection in children with varicella. *Ann Epidemiol* 1997; 7 (7):440-5.
 108. Ashihara H, Arashima H. Case of Reye syndrome with multiple organ failure induced by diclofenac sodium. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1997; 86 (7):1254-1256.
 109. Kadas I, Knonczol F, Illes T. Fatal acute liver damage caused by a therapeutic dose of paracetamol. *Orv Hetil* 1998; 139 (4):189-191.
 110. Mayoral C, Marino R, Rosenfeld W, Greensher J. Alternating antipyretics: is this an alternative?. *Pediatrics* 2000; 105 (5):1009-12.
 111. Drwal-Klein L, Phelps S. Antipyretic therapy in the febrile child. *Clin Pharm*; 11 (12):1005-21.
 112. Mackowiak P, Plaisance K. Benefits and risks of antipyretic therapy *Ann N Y Acad Sci* 1998; 856: 214-23.
 113. Carroll W, Farrell M, Singer J. Treatment of occult bacteremia: a prospective randomized clinical trial. *Pediatrics* 1983; 72:608.
 114. Woods E, George P, Bithoney W. Sequelae of outpatient bacteremia: improved outcome in children treated with antibiotics. *Am J Dis Child* 1983; 137:544.
 115. Jaffe D, Tanz R, Davis A. Antibiotic administration to treat possible occult bacteremia in febrile children. *N Engl J Med* 1987; 317:1175
 116. Baker M, Bell L, Avner J. The efficacy of non-invasive in hospital and outpatient management of febrile infants. A four-year experience. *Am J Dis Child* 1992; 145:418-419.
 117. Mc Gowan K, Foster J, Coffins S. Out-patient pediatric blood cultures: time to positivity. *Pediatrics* 2000; 106:251-255.