



PROCOLOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS EN URGENCIAS DE PEDIATRÍA

Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP), 3ª Edición, 2019

11 Lactante febril

Santiago Mintegi Raso

*Servicio de Urgencias de Pediatría
Hospital Universitario Cruces. Vizcaya*

Borja Gómez Cortés

*Servicio de Urgencias de Pediatría
Hospital Universitario Cruces. Vizcaya*

Octubre, 2019



Lactante febril

Santiago Mintegi Raso, Borja Gómez Cortés

Resumen

La fiebre es un motivo de consulta muy frecuente en los lactantes. En la mayoría de las ocasiones la causa es una infección viral que no requiere ningún tratamiento específico. En ocasiones, la fiebre puede ser el único signo de una infección bacteriana potencialmente grave, siendo la más frecuente la infección del tracto urinario.

En todos los lactantes febriles inestables se recomienda fuertemente administrar O₂, conseguir un acceso venoso, administrar volumen y antibiótico IV, realizar pruebas e ingresar en el hospital. El manejo de los lactantes con fiebre sin focalidad y buen aspecto varía en función de la edad, habiendo tres grupos diferenciados: menores de 22 días, 22-90 días y mayores de 90 días. En los menores de 22 días, es necesario administrar antibiótico, realizar pruebas e ingresar al paciente. Entre 22 y 90 días, hay que ingresar al menos durante unas horas y practicar pruebas para identificar los pacientes que deben recibir antibiótico. Por encima de 90 días de edad, las pruebas se realizarán en pacientes muy seleccionados siendo muy infrecuente ingresar a estos niños en el hospital.

Palabras clave: fiebre sin foco, infección bacteriana grave.

Abstract

Fever in infants is a common emergency presentation. In most cases, the cause is a self-limiting viral infection, not requiring any specific treatment.

Nevertheless, fever can be the unique sign of a serious bacterial infection, being the urinary tract infection the most common. When managing a non-well appearing febrile infant, it is recommended to administer O₂, to obtain a vascular access, administer volume and antibiotics, to obtain ancillary tests and to admit the infant to the hospital.

The management of well-appearing infants with fever without a source varies related to the age of the patient (< 22 days old, 22-90 days old and over 90 days old). In those infants less than 22 days old, it is necessary to put the infants on antibiotics, perform ancillary tests and admit to the hospital. In those aged 22-90 days it is mandatory to perform ancillary tests and to admit at least during some hours to the hospital. In infants older than 90 days old, ancillary tests are obtained in selected infants, being very uncommon to admit these infants to the hospital.

Keywords: fever, serious bacterial infection.

INTRODUCCIÓN

La fiebre es un motivo de consulta muy frecuente en Urgencias. La aproximación a los lactantes febriles está determinada por el estado general, la edad y la presencia o no de focalidad. La mayoría de los niños que consultan por fiebre sin focalidad aparente (FSF) y tienen buen estado general presentarán una infección viral autolimitada.

Definiciones

Fiebre: en general, $T^a \geq 38^\circ\text{C}$, siendo el registro rectal el más adecuado¹⁻⁴.

FSF: paciente en que no se identifica un foco tras una anamnesis y una exploración física detalladas.

Infección bacteriana invasiva (IBI): aislamiento de una bacteria patógena en un líquido estéril (sangre, líquido cefalorraquídeo, pleura, líquido articular).

Infección bacteriana potencialmente grave (IBPG): además de las IBI, infección del tracto urinario (ITU) y gastroenteritis aguda bacteriana en menores de 3 meses. La ITU es la IBPG más frecuente.

Bacteriemia oculta (BO): identificación en sangre de un patógeno bacteriano en un paciente con FSF y un Triángulo de Evaluación Pediátrico (TEP) normal.

La prevalencia de IBPG y las bacterias causantes de esta varían con la edad

Menos de 90 días: mayor riesgo de presentar una IBPG, por la inmadurez de su sistema inmune y no haber recibido inmunizaciones. La prevalencia de IBPG es alrededor del 20%, siendo la ITU la más frecuente, con una prevalencia mayor en niños que en niñas. La prevalencia de IBI se estima en el 2-4%. Las dos bacterias implicadas con más frecuencia en las IBI son *E. coli* y *S. agalactiae*, suponiendo entre ambas más del 80%^{5,6}. Otras bacterias menos frecuentes son *S. aureus* y *S. pneumoniae* en mayores de 1 mes, y enterococos y enterobacterias en el neonato. *Listeria monocytogenes* es una causa muy poco frecuente en la actualidad.

Entre 3-24 meses: la ITU es la IBPG más prevalente (sobre todo por *E. coli*), con una prevalencia mayor en niñas que en niños y decreciente con la edad. *S. pneumoniae*, *E. coli* y *N. meningitidis* son

TABLA 1. Relación de hallazgos en el ABCDE, y las acciones a realizar y constantes a monitorizar

	Hallazgos habituales	Acciones a realizar y constantes a monitorizar
A. Vía aérea	<ul style="list-style-type: none"> Habitualmente permeable Puede verse comprometida si existe disminución del nivel de consciencia 	<ul style="list-style-type: none"> Administrar oxígeno suplementario al 100% Monitorización de SatO_2 y si se dispone de ella, de CO_2 espirado
B. Ventilación	<ul style="list-style-type: none"> Puede existir taquipnea sin esfuerzo, compensatoria de la acidosis metabólica Si signos de dificultad respiratoria, sospechar foco respiratorio o presencia de edema pulmonar 	<ul style="list-style-type: none"> Puede haber necesidad de instrumentalizar la vía aérea Monitorizar frecuencia respiratoria
C. Circulación	<ul style="list-style-type: none"> Presencia de taquicardia La hipotensión es un signo tardío de sepsis en la infancia Shocks fríos, los más frecuentes: piel pálida y fría, pulsos débiles y relleno capilar enlentecido Shocks calientes: piel caliente y eritematosa, pulsos saltones y relleno capilar rápido 	<ul style="list-style-type: none"> Canalizar vía periférica, idealmente dos Si no es posible, vía intraósea Monitorizar frecuencia cardíaca y presión arterial Inicio lo más precozmente posible de infusión de bolos de cristaloides (20 ml/kg)
D. Estado neurológico	<ul style="list-style-type: none"> Posible alteración del nivel de consciencia 	<ul style="list-style-type: none"> Determinar glucemia capilar Valorar características de pupilas y estado de alerta
E. Exposición	<ul style="list-style-type: none"> Búsqueda de lesiones petequiales o purpúricas 	<ul style="list-style-type: none"> Toma de temperatura Proteger frente a la hipotermia

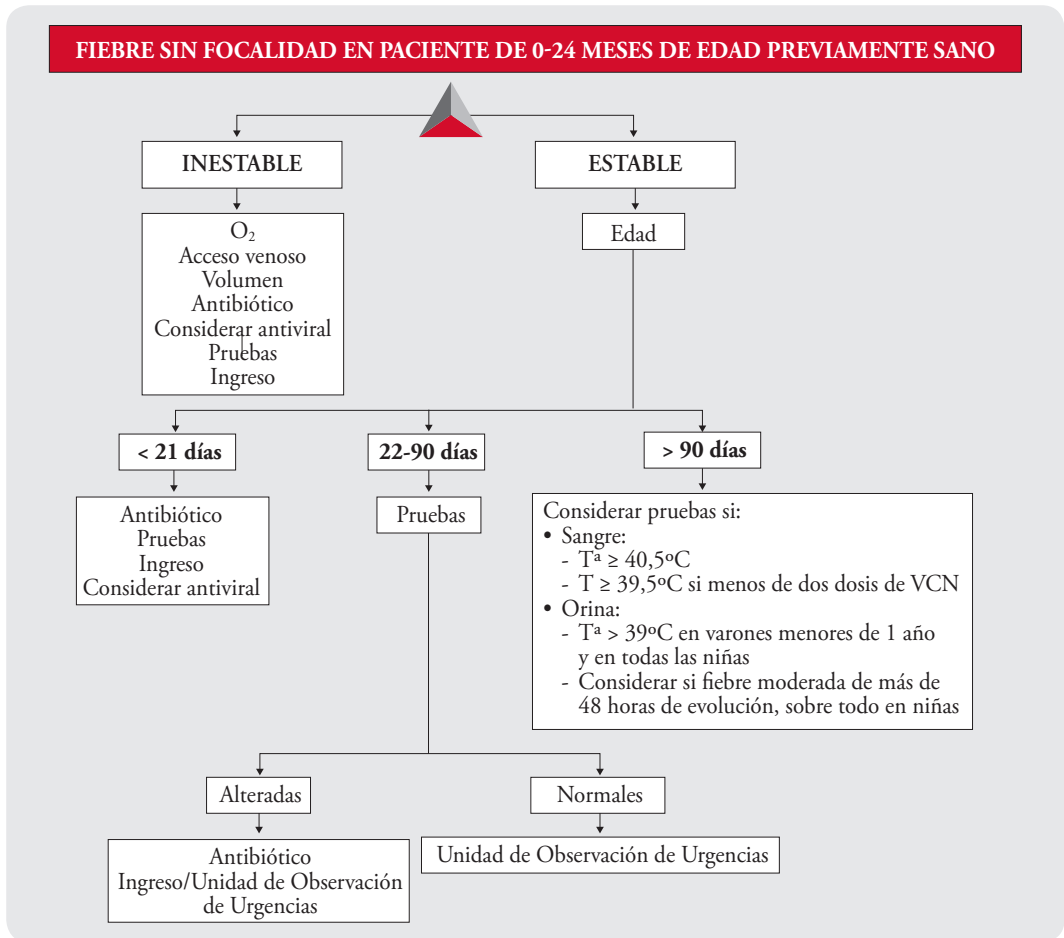


Figura 1.

las principales causas de IBI. Las principales bacterias productoras de sepsis son *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*. La prevalencia de BO es inferior al 1% (y en muchas series, inferior al 0,5%) en lactantes con FSF y buen estado general^{7, 8}.

MANEJO GLOBAL DEL LACTANTE CON FSF (Figs. 1, 2 y 3)

Aproximación inicial al lactante con FSF y mal aspecto

En un paciente con FSF y un TEP alterado debemos considerar que presenta una sepsis hasta que no se demuestre lo contrario e iniciar una serie de medidas incluyendo la administración precoz de antibioterapia:

- Protección individual con guantes y mascarilla.
- Se procederá a evaluar el ABCDE y si los hallazgos identificados orientan a una sepsis actuar en consecuencia⁹ (Tabla 1).
- Antibioterapia empírica:
 - < 3 meses:
 - < 1 mes: ampicilina (75 mg/kg/6 horas) + cefotaxima (50 mg/kg/6 horas en >7 días y /12 horas en ≤ 7 días) + aciclovir 20 mg/kg/8 horas.
 - 1-3 meses: cefotaxima (75 mg/kg y continuar con 50 mg/kg/6 horas) + vancomicina (15 mg/kg/6 horas). Considerar asociar ampicilina (75 mg/kg/6 horas) si alta prevalencia de meningitis por *L. monocytogenes* o enterococcus.

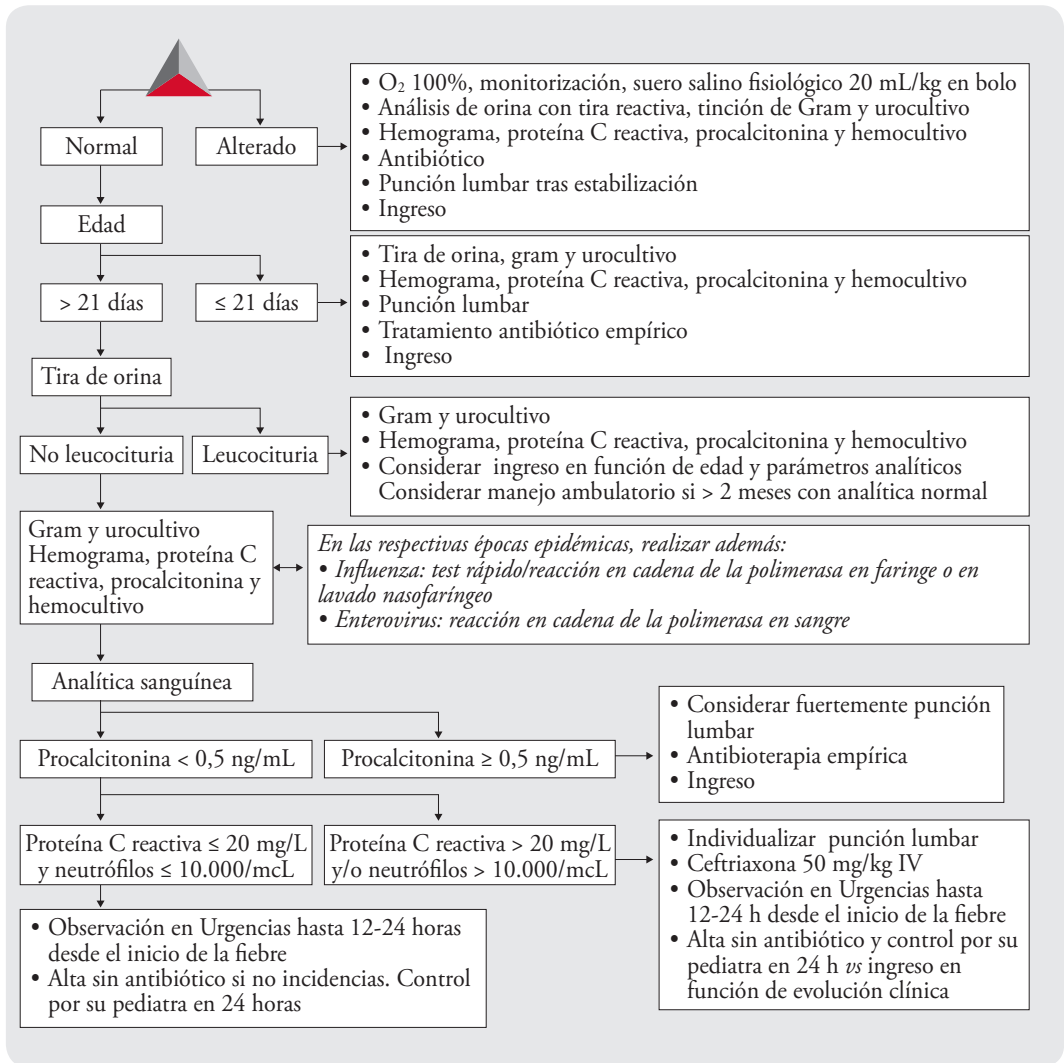


Figura 2. Aproximación secuencial Step-by-Step para el lactante menor de 3 meses con fiebre sin focalidad.

- Aciclovir (20 mg/kg/8 horas) si convulsiones, vesículas mucocutáneas o cualquier signo sugestivo de encefalitis.
- > 3 meses: cefotaxima 75 mg/kg (máx. 2 g) o, como alternativa, ceftriaxona 75 mg/kg (máx. 2 g), lo más precozmente posible.
- Si es posible, obtener analítica sanguínea y hemocultivo (y reacción en cadena de la polimerasa para *S. pneumoniae* y *N. meningitidis* en mayores de 90 días) antes de administrar el antibiótico. Su obtención no debe retrasar la administración del mismo.

Aproximación al paciente con FSF y buen aspecto

Lactante menor de 3 meses de edad

La prevalencia de IBI es lo suficientemente elevada como para recomendar practicar pruebas en todos estos pacientes.

Además de la alteración del estado general⁶, la edad ≤ 21 días¹⁰, la leucocituria⁶ y la procalcitonina ≥ 0,5 ng/mL¹¹ se asocian con mayor riesgo de IBI. La aproximación Step-by-Step^{12,13} (Fig. 2) incluye estos factores de manera secuencial, siendo más útil

TABLA 2. Pautas de antibioterapia empírica en lactantes ≤ 90 días con FSF con TEP normal

Edad	No pleocitosis	Pleocitosis
<1 mes	<ul style="list-style-type: none"> • Ampicilina (50 mg/kg/6 horas en > 7 días o 100 mg/kg/12 horas en ≤ 7 días) + gentamicina (4 mg/kg/24 horas) • Sustituir gentamicina por cefotaxima si alta tasa de bacterias gentamicina-resistentes (especialmente <i>E. coli</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ampicilina (75 mg/kg/6 horas) + cefotaxima (50 mg/kg/6 horas en > 7 días y /12 horas en ≤ 7 días) + aciclovir 20 mg/kg/8 horas
1-3 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Cefotaxima (50 mg/kg/6 horas) / ceftriaxona (50 mg/kg/12 horas) • Considerar asociar ampicilina (50 mg/kg/6 horas) si alta prevalencia de bacteriemia por <i>Listeria</i> o <i>enterococcus</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Cefotaxima (75 mg/kg y continuar con 50 mg/kg/6 horas) + vancomicina (15 mg/kg/6 horas) • Considerar asociar ampicilina (75 mg/kg/6 horas) si alta prevalencia de meningitis por <i>Listeria</i> o <i>enterococcus</i>

En cualquier paciente, asociar aciclovir (20 mg/kg/8 horas) si ha presentado convulsiones, presenta vesículas mucocutáneas o cualquier otro signo sugestivo de encefalitis.

que otros modelos predictivos (Rochester, Lab-score, etc.) para identificar los pacientes adecuados para un manejo ambulatorio sin punción lumbar y sin antibióticos^{13,14}.

Las pautas antibióticas en los pacientes de riesgo de IBPG aparecen en la tabla 2.

Lactante de 3-24 meses (Fig. 3)

La IBPG más frecuente es la ITU¹⁵. Con la prevalencia actual de bacteriemia oculta no está indicada su búsqueda de manera rutinaria.

Las indicaciones de tratamiento antibiótico en pacientes con TEP normal son:

- Pacientes con leucocituria: el antibiótico dependerá de las resistencias antibióticas existentes en cada medio. Una pauta adecuada suele ser cefixima 8 mg/kg/24 horas (máx. 400 mg) durante 7-10 días.
- Pacientes sin leucocituria con elevación de los reactantes de fase aguda (PCT ≥ 0,5 ng/mL; leucocitos >15.000/mcL, neutrófilos >10.000/mcL):
 - Ceftriaxona 50 mg/kg (máx. 2 g).
 - Control clínico en 24 horas y dándose pautas de vigilancia y de cuándo consultar en centro hospitalario.
 - Considerar observación hospitalaria si elevación de la PCT.

Indicaciones y rendimiento de las pruebas complementarias

La realización de pruebas depende de la probabilidad de que presente una IBPG.

Análisis de orina

La mayoría de las guías aconsejan el despistaje de ITU en aquellos pacientes en que la probabilidad de presentarla estimada sea mayor del 1-2%. Las recomendaciones más extendidas que incluyen obtener una muestra de orina en lactantes con FSF son:

- Menores de 3 meses: todos. Se solicitará además cultivo de la orina, independientemente del resultado del análisis de orina.
- Niñas < 24 meses con FSF ≥ 39°C.
- Niños < 12 meses con FSF ≥ 39°C.
- Lactantes con patología renal de base o antecedentes de ITU previa.
- Considerar en lactantes con FSF de varios días de evolución, aunque no cumplan las condiciones previas, sobre todo niñas.

El diagnóstico de ITU requiere la presencia de datos sugestivos de inflamación (leucocituria o test de esterasa leucocitaria positiva) y la presencia de bacterias en orina^{15,16}. Aquellos pacientes en que se identifiquen bacterias en orina sin asociar leucocituria es probable que presenten una bacteriuria asintomática coincidente con otra infección responsable de la fiebre.

En mayores de 3 meses, como prueba inicial en pacientes incontinentes, se acepta la recogida de la muestra de orina mediante bolsa perineal. El análisis de orina se basa en la determinación de la esterasa leucocitaria (con una especificidad en torno al 80%) y la presencia de nitrituria (con una especi-

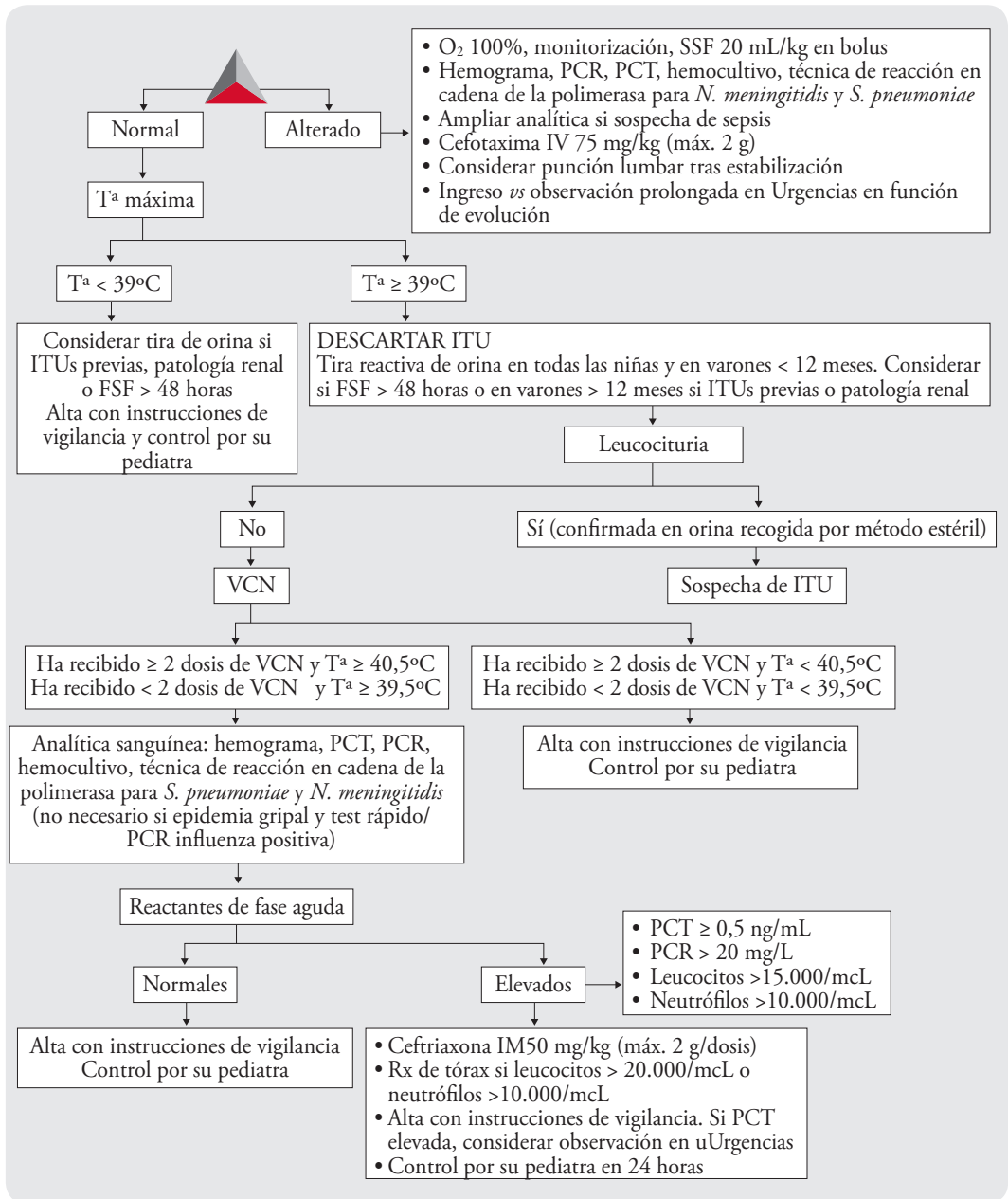


Figura 3. Manejo del lactante de 3-24 meses con fiebre sin focalidad.

ficidad > 95% pero poco sensible). La negatividad de ambos parámetros permite descartar la presencia de una ITU con alta probabilidad. La positividad de alguno de los dos parámetros deberá confirmarse mediante urocultivo recogido de manera estéril (sondaje uretral, punción suprapúbica).

Análítica sanguínea

Con la prevalencia actual de bacteriemia oculta en lactantes de 3-24 meses con FSF y buen aspecto no está indicada su búsqueda de manera rutinaria. Las indicaciones de analítica sanguínea en los lactantes con FSF aparecen en la tabla 3.

TABLA 3. Indicaciones de analítica sanguínea en los diferentes escenarios clínicos

Escenario clínico	Pruebas a practicar
≤ 90 días con FSF ≥ 38°C	Reactantes de fase aguda, hemocultivo
3-24 meses TEP alterado	Reactantes de fase aguda, hemocultivo, reacción en cadena de la polimerasa para <i>S. pneumoniae</i> y <i>N. meningitidis</i>
TEP normal: si $T^a \geq 40,5^\circ\text{C}^{17}$ o si $T^a > 39,5^\circ\text{C}$ si han recibido menos de dos dosis de vacuna conjugada frente al <i>S. pneumoniae</i>	Hemograma y hemocultivo Puede considerarse añadir proteína C reactiva, procalcitonina y reacción en cadena de la polimerasa para <i>S. pneumoniae</i>

Rendimiento de los reactantes de fase aguda en el lactante febril con buen aspecto:

- Procalcitonina: un valor $\geq 0,5$ ng/mL es el parámetro más específico de IBI en lactantes con FSF, sobre todo en menores de 3 meses.
- Proteína C reactiva: un valor > 20 mg/L se relaciona con un mayor riesgo de IBI en menores de 3 meses, aunque su valor es inferior al de la procalcitonina.
- Hemograma:
 - ≤ 90 días: la neutrofilia $\geq 10.000/\text{mL}$ incrementa el riesgo de IBI en lactantes con TEP normal, no así la leucocitosis o la leucopenia¹⁸.
 - 3-24 meses: leucocitosis $\geq 15.000/\text{mL}$ es el marcador más sensible para descartar una BO neumocócica. La neutrofilia $\geq 10.000/\text{mL}$ también incrementa la probabilidad de presentarla. La leucopenia en pacientes previamente sanos con TEP normal no se relaciona con mayor riesgo, pero sí es factor de mal pronóstico en pacientes con sospecha clínica de sepsis.

Examen de LCR

Fuera del período neonatal, es excepcional la presencia de una meningitis bacteriana en un paciente sin mal aspecto o una exploración sugestiva¹⁹.

Indicaciones

- Lactantes con TEP alterado o datos en la historia clínica o exploración física sugestivos de meningitis o encefalitis.
- Lactantes ≤ 21 días de vida con FSF $\geq 38^\circ\text{C}$, independientemente del estado general y el resultado de la analítica sanguínea.

- Considerar en lactantes de 22-90 días de vida con TEP normal que presenten un valor de procalcitonina $\geq 0,5$ ng/mL.

En aquellos pacientes en que se realice examen de líquido cefalorraquídeo, se solicitará análisis citoquímico, tinción de Gram, cultivo bacteriano y técnica de reacción en cadena de la polimerasa para enterovirus, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*. Se añadirá estudio para virus herpes en neonatos y en lactantes con clínica de encefalitis.

Pruebas de diagnóstico rápido de virus influenza

Se solicitará en época epidémica en aquellos pacientes con indicación de realizar analítica sanguínea. El riesgo de coinfección bacteriana distinta a la ITU en un paciente con confirmación microbiológica de gripe²⁰ y TEP normal es muy bajo, por lo que se puede obviar el análisis de sangre en mayores de 3 meses.

Radiografía de tórax

Considerar en lactantes con leucocitosis $\geq 20.000/\text{mL}$ o neutrofilia $\geq 10.000/\text{mL}$, especialmente si son mayores de 1 año o asocian un valor de proteína C reactiva elevado²¹.

Tratamiento antitérmico²²⁻²⁴

El principal objetivo del tratamiento antitérmico en un paciente previamente sano con fiebre debe ser el mejorar el estado general y disminuir la sensación de malestar que la fiebre genera. En menores de 6 meses usaremos paracetamol. A partir de esa edad, ibuprofeno o paracetamol, considerando las preferencias del niño y la familia. No es recomendable alternar antitérmicos.

NOMBRE DEL INDICADOR: INDICACIÓN DE EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS EN EL LACTANTE FEBRIL MENOR DE 3 MESES*

Dimensión	Efectividad
Justificación	El manejo del lactante menor de 3 meses con fiebre sin foco (FSF) debe incluir de forma sistemática la realización de exploraciones complementarias dado su riesgo incrementado de infección bacteriana grave (IBG)
Fórmula	$\frac{\text{Nº de lactantes menores de 3 meses con FSF y estudio adecuado}}{\text{Nº de lactantes menores de 3 meses con FSF}} \times 100$
Explicación de términos	Lactante febril con fiebre sin foco: lactante con una temperatura rectal superior a 38°C sin foco de la misma después de una anamnesis y exploración física cuidadosas Estudio adecuado*: se considera estudio adecuado la realización de al menos los siguientes estudios complementarios: hemograma, reactantes de fase aguda, hemocultivo, tira reactiva de orina y urocultivo *En época epidémica de gripe y VRS en los lactantes con FSF de 1 a 3 meses de edad con un test de diagnóstico rápido positivo a virus influenza o VRS, la solicitud de analítica sanguínea debe ser individualizada y no sistemática ya que dicha positividad confirma un diagnóstico
Población	Todos los lactantes < 3 meses con FSF atendidos durante el período de estudio
Tipo	Proceso
Fuente de datos	Documentación clínica
Estándar	> 90%
Comentarios	Bibliografía 1. Gomez B, Mintegi S, Bressan S, Da Dalt L, Gervais A, Lacroix L, et al. Validation of the “Step-by-Step” Approach in the Management of Young Febrile Infants. <i>Pediatrics</i> . 2016 Aug;138(2). 2. Aronson PL, Thurm C, Alpern ER, Alessandrini EA, Williams DJ, Shah SS, et al. Variation in care of the febrile young infant <90 days in US pediatric emergency departments. <i>Pediatrics</i> . 2014;134(4):667-77.

*Indicadores de calidad SEUP. Grupo de Trabajo de Calidad y Seguridad. Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Revisión 2018.

BIBLIOGRAFÍA

1. Niven DJ, Gaudet JE, Laupland KB et al. Accuracy of peripheral thermometers for estimating temperature: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(10):768-77.
2. Craig JV, Lancaster GA, Williamson PR, et al. Temperature measured at the axilla compared with rectum in children and young people: systematic review. *BMJ*. 2000 Apr 29;320(7243):1174-8.
3. Zhen C, Xia Z, Long L, et al. Accuracy of infrared ear thermometry in children: a meta-analysis and systematic review. *Clin Pediatr (Phila)*. 2014;53(12):1158-65.
4. Smitherman HF, Macias CG. Febrile infant (younger than 90 days of age): Definition of fever. Wiley JF II, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. Última actualización: enero 2017 (acceso 10 marzo 2018).
5. Greenhow TL, Hung YY, Herz AM. Changing epidemiology of bacteremia in infants aged 1 week to 3 months. *Pediatrics*. 2012 Mar;129(3):e590-6.

6. Gómez B, Mintegi S, Benito J, et al. Blood culture and bacteraemia predictors in infants less than three months of age with fever without source. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Jan;29(1):43-7.
7. Gómez B, Hernandez-Bou S, Garcia-García JJ, et al; Bacteraemia Study Working Group from the Infectious Diseases Working Group, Spanish Society of Pediatric Emergencies (SEUP). Bacteremia in previously healthy children in emergency departments: clinical and microbiological characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Mar;34(3):453-60.
8. Bressan S, Berlese P, Mion T, et al. Bacteremia in feverish children presenting to the emergency department: a retrospective study and literature review. *Acta Paediatr*. 2012 Mar;101(3):271-7.
9. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med*. 2017 Jun;45(6):1061-1093.
10. García S, Mintegi S, Gomez B, et al. Is 15 Days an Appropriate Cut-Off Age for Considering Serious Bacterial Infection in the Management of Febrile Infants? *Pediatr Infect Dis J*. 2012 May;31(5):455-8
11. Gómez B, Bressan S, Mintegi S, et al. Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants. *Pediatrics*. 2012 Nov;130(5):815-22
12. Mintegi S, Bressan S, Gomez B, et al. Accuracy of a sequential approach to identify young febrile infants at low risk for invasive bacterial infection. *Emerg Med J*. 2014 Oct;31(e1):e19-2
13. Gómez B, Mintegi S, Bressan S, et al; European Group for Validation of the Step-by-Step Approach. Validation of the "Step-by-Step" Approach in the Management of Young Febrile Infants. *Pediatrics*. 2016 Aug;138(2):1-10.
14. Mintegi S, Gómez B, Martinez-Virumbrales L, et al. Outpatient management of selected young febrile infants without antibiotics. *Arch Dis Child*. 2017 Mar;102(3):244-249
15. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011 Sep;128(3):595-610.
16. Velasco R, Benito H, Mozun R, et al; Group for the Study of Febrile Infant of the RiSEUP-SPERG Network. Using a urine dipstick to identify a positive urine culture in young febrile infants is as effective as in older patients. *Acta Paediatr*. 2015 Jan;104(1):e39-44. doi: 10.1111/apa.12789. Epub 2014 Oct 7.
17. Gangoiti I, Rodriguez E, Zubizarreta A, et al. Prevalence of Occult Bacteremia in Infants with Very High Fever Without a Source. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 Feb 16. doi: 10.1097/INF.0000000000001955. [Epub ahead of print].
18. Gómez B, Mintegi S, Benito J; Group for the Study of Febrile Infant of the RiSeuP-SPERG Network. A Prospective Multicenter Study of Leukopenia in Infants Younger Than Ninety Days With Fever Without Source. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Jan;35(1):25-9.
19. Martínez E, Mintegi S, Vilar B et al. Prevalence and predictors of bacterial meningitis in young infants with fever without a source. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 May; 34: 494-8.
20. Mintegi S, García-García JJ, Benito J, et al. Rapid influenza test in young febrile infants for the identification of low-risk patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Nov;28(11):1026-8.
21. Mintegi S, Benito J, Pijoan JI, et al. Occult pneumonia in infants with high fever without source: a prospective multicenter study. *Pediatr Emerg Care*. 2010 Jul;26(7):470-4.
22. Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics; Committee on Drugs, Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics*. 2011 Mar;127(3):580-7.
23. Jayawardena S, Kellstein D. Antipyretic Efficacy and Safety of Ibuprofen Versus Acetaminophen Suspension in Febrile Children: Results of 2 Randomized, Double-Blind, Single-Dose Studies. *Clin Pediatr (Phila)*. 2017 Oct;56(12):1120-1127.
24. Wong T, Stang AS, Ganshorn H, et al. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 30;(10):CD009572.