

Utilitat d'una prova ràpida per determinar la proteïna C reactiva (*QuikRead go[®] CRP*) en el maneig del lactant amb febre sense focus a urgències

María Isabel Vanegas Grisales, Susanna Hernández Bou, Victoria Trenchs Sainz de la Maza, Carme García Esteban, Carles Luaces Cubells

Servei d'Urgències. Hospital Sant Joan de Déu Barcelona. Esplugues de Llobregat (Barcelona)

RESUM

Fonament. La proteïna C reactiva (PCR) és útil en el maneig del lactant amb febre sense focus (FSF) per identificar alt risc de infecció bacteriana potencialment greu (IBPG). Actualment existeixen tests de determinació capil·lar ràpida.

Objectiu. 1) Analitzar la reproductibilitat dels valors de la PCR donats per la tècnica habitual i per determinació capil·lar ràpida (*QuikRead go[®] CRP*). 2) Avaluar el punt de tall òptim per identificar alt risc d'IBPG en lactants amb FSF.

Mètode. Entre l'1/5/2013 i el 31/12/2014, s'inclouen lactants prèviament sans d'1 a 24 mesos atesos a Urgències per FSF de menys de 72 hores d'evolució i bon estat general als quals es fa anàlisi sanguínia. Simultàniament es determina la PCR mitjançant la *QuikRead go[®] CRP*, previ consentiment informat. Per analitzar la correlació s'inclouen els casos amb *QuikRead go[®] CRP* entre 5 i 200 mg/L. S'analitza la reproductibilitat de les mesures mitjançant el coeficient de correlació intraclasse de consistència (ICCC). S'estima la corba ROC i es determina el punt de tall òptim de la PCR per identificar MBPG.

Resultats. S'inclouen 235 pacients; edat mediana 2,9 mesos ($p_{25-75}:1,8-11,1$). Es diagnostica IBPG a 32 (13,6%). En 204 la *QuikRead go[®] CRP* està entre 5 i 200 mg/L. Les mitjanes de PCR no presenten diferències significatives ($F=0,146$; $df=1,203$; $p=0,146$); l'ICCC és 0,907 (IC 95% 0,880-0,929; $p<0,001$). La mitjana de PCR dels pacients amb IBPG és de 72,1mg/L vs 18,7mg/L dels pacients sense IBPG ($p<0,001$). L'àrea sota la corba ROC és 0,86 (IC 95% 0,81-0,90), amb un punt de tall òptim ≥ 10 mg/L (sensibilitat: 93,8%, especificitat: 47,8%).

Conclusions. La *QuikRead go[®] CRP* és un excel·lent estimador de la PCR determinada per la tècnica habitual. Disposar de la *QuikRead go[®] CRP* a urgències seria útil per optimitzar el maneig del lactant amb FSF.

Paraules clau: Servei d'urgències. Febre. Proteïna C reactiva. Bacterièmia. Infecció bacteriana.

UTILIDAD DE UNA PRUEBA RÁPIDA PARA LA DETERMINACIÓN DE LA PCR (*QUIKREAD GO[®] CRP*) PARA EL MANEJO DEL LACTANTE CON FIEBRE SIN FOCO EN URGENCIAS

Fundamento. La proteína C reactiva (PCR) es útil en el manejo del lactante con fiebre sin foco (FSF) para identificar alto riesgo de infección bacteriana potencialmente grave (IBPG). Actualmente existen tests de determinación capilar rápida.

Objetivo. 1) Analizar la reproducibilidad de los valores de PCR dados por la técnica habitual y por el test de determinación capilar rápida *QuikRead go[®] CRP*. 2) Evaluar el punto de corte óptimo para identificar alto riesgo de IBPG en lactantes con FSF.

Método. Entre el 01/05/2013 y el 31/12/2014 se incluyen lactantes previamente sanos de 1 a 24 meses atendidos en urgencias por FSF de menos de 72 horas de evolución y buen estado general a los que se realiza análisis sanguínea. Simultáneamente se determina la PCR mediante la *QuikRead go[®] CRP* previo consentimiento informado. Para el análisis de correlación se incluyen los casos con *QuikRead go[®] CRP* entre 5 y 200 mg/L. Se analiza la reproducibilidad mediante el coeficiente de correlación intraclase de consistencia (ICCC). Se estima la curva ROC y se determina el punto de corte óptimo para identificar IBPG.

Resultados. Se incluyen 235 pacientes; edad mediana 2,9 m ($p_{25-75}:1,8-11,1$). Se diagnostica IBPG a 32 (13,6%). En 204 la *QuikRead go[®] CRP* está entre 5 y 200 mg/L. Las medias de PCR no presentan diferencias significativas ($F=0,146$; $df=1,203$; $p=0,146$); el ICC es 0,907 (IC 95%:0,880-0,929; $p<0,001$). La media de PCR de los pacientes con IBPG es de 72,1 mg/L vs 18,7 mg/L de los pacientes sin IBPG ($p<0,001$). El área bajo la curva ROC es 0,86 (IC 95%:0,81-0,90), con un punto de corte óptimo ≥ 10 mg/L (sensibilidad: 93,8%, especificidad: 47,8%).

Conclusiones. La *QuikRead go[®] CRP* es un excelente estimador de la PCR determinada por la técnica habitual. Disponer de ella en urgencias sería útil para optimizar el manejo del lactante febril.

Palabras clave: Servicio de urgencias. Fiebre. Proteína C reactiva. Bacteriemia. Infección bacteriana.

Estudi presentat com a comunicació oral a la XXI Reunió Anual de la Societat Catalana de Pediatria (Manresa, maig 2015). Premi a la millor comunicació oral.

Correspondència: María Isabel Vanegas Grisales
Servei d'Urgències. Hospital Sant Joan de Déu Barcelona
Pg. Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues de Llobregat
mvanegas@hsjdbcn.org

Treball rebut: 28.10.2015
Treball acceptat: 28.09.2016

Vanegas-Grisales MI, Hernández-Bou S, Trenchs-Sainz-de-la-Maza V, García-Esteban C, Luaces-Cubells C.
Utilitat d'una prova ràpida per determinar la proteïna C reactiva (*QuikRead go[®] CRP*) en el maneig del lactant amb febre sense focus a urgències.
Pediatr Catalana. 2016;76(3):107-11.

USEFULNESS OF A C-REACTIVE PROTEIN RAPID TEST (*QUIKREAD GO CRP*) IN THE MANAGEMENT OF INFANTS WITH FEVER IN THE EMERGENCY ROOM

Background. The C-reactive protein (CRP) is useful in the management of infants with fever without source (FWS) as it may help identify those at high risk of potentially serious bacterial infection (SBI). Methods for bedside CRP testing are now available.

Objective. 1) To analyze the reproducibility of CRP values obtained by bedside testing methods (*QuikRead go® CRP*); and 2) To evaluate the optimal cutoff point value of CRP to identify those patients at high risk of SBI.

Method. Well-appearing infants aged 1 to 24 months seen in the emergency room (ER) from 01/05/2013 to 31/12/2014 with FWS <72h of evolution in whom blood tests were performed were included. CRP was determined using the *QuikRead go® CRP* after obtaining informed consent. For correlation analysis, only cases with *QuikRead go® CRP* values between 5 and 200mg/L were included. The reproducibility of the measurements was analyzed by the intraclass correlation consistency (ICCC). ROC curve was estimated, and the optimal cut-off was determined to identify SBI.

Results. 235 patients (median age 2.9 months; P25-75:1.8-11.1 months) were included. A SBI was diagnosed in 32 (13.6%) cases. *QuikRead go® CRP* values ranged between 5 and 200 mg/L in 204 cases. CRP median values were not significantly different ($F=0.146$, $df=1.203$; $p=0.146$); the ICC was 0.907 (IC95% 0.880-0.929; $p<0.001$). The median CRP in patients with SBI was 72.1mg/L vs. 18.7mg/L in those without SBI ($p<0.001$). The area under the ROC curve was 0.86 (95% 0.81 to 0.90), with an optimal cutoff ≥ 10 mg/L (sensitivity: 93.8%, specificity: 47.8%).

Conclusions. The *QuikRead go® CRP* is an excellent estimator of the CRP. Having the *QuikRead go® CRP* in the ER would be useful to optimize the management of infants with FWS.

Keywords: Emergency department. Fever. C-reactive protein. Bacteremia. Bacterial infections.

Introducció

La febre és un dels principals motius de consulta als Serveis d'Urgències Pediàtriques (SUP), sobretot en els infants menors de 3 anys. S'estima que en el 14,4% dels casos no s'aconsegueix determinar el focus de la febre després d'una anamnesi i una exploració física completes¹. La immensa majoria d'aquests episodis febrils són deguts a infeccions virals autolimitades; no obstant això, els infants menors de 3 anys, i especialment els de menys de 3 mesos, tenen un risc més alt de presentar infeccions bacterianes potencialment greus (IBPG)². S'estima que entre el 5 i el 10% dels lactants amb febre sense focus (FSF) presenten una IBPG, principalment infecció del tracte urinari (ITU), i menys sovint bacterièmia i meningitis, entre altres³⁻⁵. Davant la dificultat de predir clínicament aquests casos, és habitual utilitzar diferents algorismes, que combinen paràmetres clínics i analítics, per tractar d'identificar-los⁶. En aquest sentit, diversos treballs han demostrat una superioritat dels reactants de fase aguda, com la proteïna C reactiva (PCR), respecte dels biomarcadors clàssics (recompte de leucòcits i de neutròfils) per identificar els lactants febrils amb alt risc d'IBPG⁷⁻⁹.

En l'actualitat existeixen diferents proves¹⁰⁻¹¹, com la *QuikRead go® CRP* (<http://www.oriondiagnostica.com/products/quikread-go/quikread-go-crp/>), que permeten

disposar del valor de la PCR mitjançant una determinació de sang capil·lar a la capçalera del pacient i en pocs minuts.

Els objectius de l'estudi són: 1) Analitzar la reproductibilitat dels valors de PCR obtinguts per mostra capil·lar i els obtinguts a partir d'una mostra sanguínia segons la tècnica habitual en població pediàtrica, i 2) Avaluat el punt de tall òptim de la PCR per identificar alt risc d'IBPG en els lactants amb FSF.

Pacients i mètodes

Estudi dut a terme en un centre maternoinfantil de tercer nivell amb 275 llits pediàtrics, centre de referència d'una àrea d'1.800.000 habitants i amb una taxa mitjana de freqüentació d'urgències infantils d'unes 105.000 consultes anuals. S'inclouen els lactants d'1 a 24 mesos atesos al Servei d'Urgències Pediàtriques (SUP) entre l'1 de maig del 2013 i el 31 de desembre de 2014 per FSF de menys de 72 hores d'evolució i bon estat general (BEG) als quals se'ls sol·licita una analítica sanguínia. S'exclouen els pacients amb factors de risc per bacterièmia pel seu maneig particular; es consideren com a tals els següents: condició immunosupressora; portador de catèter, pròtesi valvular o vàlvula de derivació de líquid cefaloraquídi; i/o haver estat sotmès a un ingrés hospitalari o a un procediment diagnòstic i/o terapèutic agressiu la setmana prèvia a la consulta al SUP. També s'exclouen els pacients que han rebut tractament antibiòtic les 48 hores prèvies a la consulta i els casos en què es desconeix el temps d'evolució de la febre.

De manera simultània a la realització de l'analítica sanguínia segons el procediment habitual per al seu processament en el laboratori, es determina la PCR en una mostra de sang capil·lar mitjançant una prova ràpida (*QuikRead go® CRP*). Aquesta mostra es pren a partir de 20 µl de sang obtinguda de punció al taló o al dit. La determinació la fa personal d'infermeria prèviament entrenat en aquesta tècnica. Es disposa del resultat en 2 minuts, amb un rang de valors de 5 a 200 mg/L (els valors inferiors a 5 es mostren com <5mg/L i els superiors a 200 com >200 mg/L). Al laboratori del centre d'estudi, la PCR es determina en una mostra de plasma mitjançant immunoturbidimetria (ARCHITECT c8000® Abbott, Alemanya).

De cada episodi es recullen les dades següents: edat i sexe, característiques de la febre (temps d'evolució, temperatura màxima, presència de febre al SUP), valor de la PCR obtingut per la tècnica habitual i per determinació ràpida capil·lar, vacunació contra el pneumococ, cultius fets, diagnòstic a l'alta i diagnòstic final. En el cas dels pacients donats d'alta a domicili, el seguiment es fa mitjançant la Història Clínica Compartida de Catalunya.

Es defineix IBPG com la identificació d'un bacteri patògen en un líquid estèril (sang, LCR, orina, líquid

articular, líquid pleural o líquid peritoneal), així com la presència radiològica d'un infiltrat lobar confirmat per un radiòleg.

Les dades extretes s'emmagatzemen i es processen en una base de dades relacional Microsoft Access® (Microsoft corp, Estats Units) específica. Es tabulen variables quantitatives i categòriques i posteriorment s'analitzen les dades amb el programa SPSS 21.0® (IBM corp, Estats Units). Es mostra l'estadística descriptiva mitjançant mitjanes i medianes en les variables quantitatives, i nombres absoluts i percentatges en les variables categòriques. S'apliquen proves per estudiar la distribució de dades (Kolmogorov-Smirnov), de comparació de dades quantitatives (t de Student o U de Mann-Whitney, segons pertoquei) i qualitatives (chi quadrat, taula de contingència o test exacte de Fisher, segons pertoquei).

Per analitzar la correlació s'inclouen els casos amb QuikRead go® CRP entre 5 i 200 mg/L (rang calibrat pel dispositiu). S'analitza la reproductibilitat de les mesures de la PCR donades per les dues tècniques utilitzades mitjançant el càlcul del coeficient de correlació intraclasse de consistència (ICCC). S'estima la corba ROC i es determina el punt de tall òptim de la PCR per identificar IBPG. Com que l'objectiu de la prova és identificar els pacients amb molt baix risc d'IBPG, assignem un cost relatiu de 40 a 1 per a la no-identificació d'un pacient amb IBPG en comparació de la classificació incorrecta d'un pacient sense IBPG. Es calculen els intervals de confiança (IC) del 95%. Els valors de $p < 0,05$ es consideren significatius.

L'estudi ha estat aprovat pel Comitè d'Ètica de l'hospital. S'obté el consentiment informat escrit dels pares o tutors legals del pacient abans d'incloure-l'hi.

Resultats

Durant el període d'estudi es determina la PCR amb la QuikRead go® CRP a 255 pacients. Vint presenten algun dels criteris d'exclusió, i la mostra final és de 235 casos. Les característiques dels pacients inclosos es descriuen a la Taula I.

TAULA I

Característiques de la població (n = 235)

Característica	
Edat (mesos)	2,9 (1,8-11,1)
Sexe masculí	131 (55,7)
Febre	
• Temps d'evolució (hores)	12 (4,5-24)
• Temperatura màxima (°C)	39 (38,5-39,8)
• Present a urgències	104 (44,3)
≥ 2 dosis vacuna antipneumocòccica	25 (10,7)

Les variables quantitatives s'expressen en mediana i rang interquartílic; les qualitatives, en nombre absolut i percentatge.

Es practica urocultiu a 233 pacients (99,1%), hemocultiu a 232 (98,7%) i estudi de líquid cefaloraquídi a 29 (12,3%). L'estada mitjana al SUP és de 3 hores (p25-75: 3-4hores). El diagnòstic principal al SUP és d'FSF (199 casos; 84,7%), seguit d'ITU (20 casos; 8,5%), infecció respiratòria de vies altes (14 casos; 5,9%) i pneumònia (2 casos; 0,9%). Ingressen 108 pacients (46%). Es fa un diagnòstic final d'IBPG a 32 pacients (13,6%): ITU (28 casos), pneumònia (3 casos) i bacterièmia oculta (1 cas).

En 204 pacients s'obtenen valors de QuikRead go® CRP entre 5 i 200 mg/L. Els valors mitjans de PCR obtinguts mitjançant QuikRead go® CRP i per la tècnica habitual no presenten diferències significatives, amb un ICCc de 0,907 (Fig. 1). En els 21 casos restants el valor de la PCR capil·lar obtingut és de < 5 mg/L, fora del rang de calibratge de l'aparell; en vint d'aquests el valor de la PCR per la tècnica habitual és de <5mg/L i en el restant, de 16,1 mg/L.

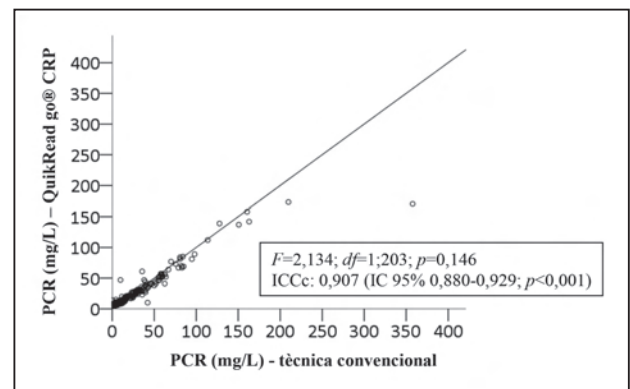


Fig. 1. Reproductibilitat dels valors de PCR donats per les dues tècniques utilitzades mitjançant el càlcul del coeficient de correlació intraclasse de consistència (ICCC).

La mitjana de PCR dels pacients amb IBPG és de 72,1mg/L vs 18,7mg/L dels pacients sense IBPG ($p < 0,001$). L'àrea sota la corba ROC per identificar IBPG és 0,86 (IC95% 0,81 a 0,90), amb un punt de tall òptim de PCR ≥ 10mg/L (sensibilitat: 93,8%, especificitat: 47,8%) (Taula II). Els dos pacients amb IBPG que no s'haguessin identificat com a tal amb l'aplicació d'aquest punt de tall corresponen a dos lactants d'1 i 4 mesos d'edat, amb febre de 12 i 24 hores d'evolució, respectivament, amb diagnòstic final d'ITU, un d'ells amb coinfecció amb grip A.

TAULA II

Proteïna C reactiva i detecció d'infecció bacteriana potencialment greu

	No IBPG (n=203)	IBPG (n=32)	Total (n=235)
PCR<10mg/L	97 (47,8%)	2 (6,3%)	99 (42,1%)
PCR≥10mg/L	106 (52,2%)	30 (93,8%)	136 (57,9%)

IBPG: Infecció bacteriana potencialment greu. PCR: Proteïna C reactiva

Discussió

En els últims anys s'han desenvolupat diferents tests que permeten disposar del valor de la PCR mitjançant una determinació de sang capil·lar a la capçalera del pacient; no obstant això, els estudis fets sobre la seva utilitat en població pediàtrica són, de moment, limitats¹²⁻¹⁸. Així, a urgències, àmbit on es troben els primers estudis publicats sobre aquest tema, diversos autors han avaluat la correlació i la utilitat de diferents tests de determinació de PCR capil·lar en el maneig de pacients amb diferents patologies, com ara infecció respiratòria^{12, 15}, febre¹³ i gastroenteritis aguda¹⁴. En l'àmbit de neonatologia hi ha tres estudis¹⁶⁻¹⁸, amb una mostra global inclosa propera als 350 pacients, que avaluen la utilitat d'aquestes proves en el maneig dels nounats amb sospita de sèpsia. Tots tres conclouen que els valors de PCR obtinguts mitjançant determinació de sang capil·lar són equivalents als valors obtinguts mitjançant la tècnica habitual, i recomanen utilitzar-ho en el maneig dels pacients amb les patologies descrites.

Aquest treball evidencia, de manera paral·lela als estudis citats, una correlació excel·lent entre els valors de PCR obtinguts per mostra capil·lar i els obtinguts mitjançant la tècnica habitual.

D'acord amb la literatura, aquest estudi també reflecteix la utilitat de la PCR en el maneig del lactant amb FSF i BEG per discriminar els casos amb alt i baix risc d'IBPG^{8, 19-21}. En la mostra, el punt de tall obtingut és sensiblement inferior als punts de tall clàssics recomanats per a aquest biomarcador (>20-40mg/L)^{6, 8, 22-24}. En gran manera, això és degut al fet que l'objectiu de la majoria d'aquests estudis és identificar els casos amb alt risc d'infecció bacteriana invasiva (bacterièmia i meningitis), i, per tant, no es consideren d'alt risc els pacients amb ITU. No obstant això, es considera interessant que disposar d'un test de determinació ràpida de la PCR al SUP es tradueixi també en un maneig més àgil i menys agressiu dels pacients amb baix risc d'IBPG; així s'evita la realització de proves innecessàries i, a més, es redueix considerablement el temps d'estada dels pacients en aquests serveis²⁵. L'aplicació del punt de tall obtingut hauria permès potencialment un maneig menys agressiu en més del 40% dels casos, i hauria evitat la realització d'analítiques sanguínies i sediments d'orina. De totes maneres, es creu necessari individualitzar el maneig al SUP, així com el seguiment clínic d'aquests pacients, i ser especialment cauts amb els lactants de poca edat, pel risc més alt de presentar una IBPG^{22, 26}, a més dels pacients amb poques hores d'evolució de la febre (<8-12 hores), en els quals la PCR presenta una utilitat limitada²⁷⁻²⁸. En aquests casos es recomana mantenir la punció venosa per determinar la procalcitonina, perquè té més precocitat d'elevació^{8-9, 27, 29-30}.

Aquest estudi presenta diverses limitacions. En primer lloc, s'ha fet en un SUP d'un hospital pediàtric terciari,

de manera que els resultats obtinguts podrien no ser extrapolables a hospitals d'altres característiques o centres d'atenció primària. Donades les característiques del centre de l'estudi, es podria pressuposar més prevalença d'IBPG, tant per la remissió seleccionada de pacients des d'atenció primària o hospitals de menys complexitat, com per pròpia decisió dels pares davant la percepció de possible gravetat (p. ex., lactants de poca edat amb febre elevada); això podria modificar en certa manera la sensibilitat i l'especificitat del punt de tall proposat. En segon lloc, s'inclouen els pacients amb analítica sanguínia feta, sense analitzar la indicació correcta d'aquesta ni de les altres exploracions complementàries indicades segons el protocol vigent al centre de l'estudi. Aquest aspecte podria condicionar parcialment el percentatge real de pacients que es podrien beneficiar d'un maneig menys agressiu en cas de disposar de la PCR capil·lar en el SUP. D'altra banda, no s'han tingut en compte les hores d'evolució de la febre per calcular el punt de tall de la PCR, per la qual cosa els resultats obtinguts podrien no ser extrapolables als pacients amb febre de poques hores d'evolució.

En conclusió, disposar d'un test de determinació de la PCR capil·lar al SUP seria útil per optimitzar el maneig del lactant amb FSF. Sumat al judici clínic, no tan sols permetria agilitar i prioritzar l'atenció dels pacients amb valors elevats, sinó evitar la realització de proves innecessàries i reduir l'estada al SUP als pacients considerats de baix risc.

Bibliografia

1. Bleeker SE, Moons KG, Derksen-Lubsen G, Grobbee DE, Moll HA. Predicting serious bacterial infection in young children with fever without apparent source. *Acta Paediatr*. 2001;90(11):1226-32.
2. Arora R, Mahajan P. Evaluation of child with fever without source: review of literature and update. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(5):1049-62.
3. Greenhow TL, Hung YY, Herz AM. Changing epidemiology of bacteremia in infants aged 1 week to 3 months. *Pediatrics*. 2012;129(3):e590-3.
4. Shaw KN, Gorelick MG, McGowan KL, McDaniel Yakscoe NM, Schwartz JS. Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. *Pediatrics*. 1998;102(2):e16.
5. Pantell RH, Newman TB, Bernzweig J, Bergman DA, Takayama JI, Segal M, et al. Management and outcomes of care of fever in early infancy. *JAMA*. 2004;291(10):1203-12.
6. Manzano S, Bailey B, Gervais A, Cousineau J, Delvin E, Girodias JB. Markers for bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child*. 2011; 96(5):440-6.
7. Galetto-Lacour A, Gervais A. Identifying severe bacterial infection in children with fever without source. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(11):1231-7.
8. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(8):672-7.
9. Fernández Lopez A, Luaces Cubells C, García García JJ, Fernández Pou J, Spanish Society of Pediatric Emergencies. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(10):895-903.

10. Minnaard MC, van de Pol AC, Broekhuizen BD, Verheij TJ, Hopstaken RM, van Delft S, et al. Analytical performance, agreement and user-friendliness of five C-reactive protein point-of-care tests. *Scand J Clin Lab Invest*. 2013;73(8):627-34.
11. Brouwer N, van Pelt J. Validation and evaluation of eight commercially available point of care CRP methods. *Clin Chim Acta*. 2015;439:195-201.
12. Esposito S, Tremolati E, Begliatti E, Bosis S, Gualtieri L, Principi N. Evaluation of a rapid bedside test for the quantitative determination of C-reactive protein. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(4):438-40.
13. Papaevangelou V, Papassotiriou I, Sakou I, Ferentinos G, Liapi G, Kyra A, Konstantopoulos A. Evaluation of a quick test for C-reactive protein in a pediatric emergency department. *Scand J Clin Lab Invest*. 2006;66(8):717-21.
14. Marcus N, Mor M, Amir L, Mimouni M, Waisman Y. The quick-read C-reactive protein test for the prediction of bacterial gastroenteritis in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2007;23(9):634-7.
15. Marcus N, Mor M, Amir L, Mimouni M, Waisman Y. Validity of the quick-read C-reactive protein test in the prediction of bacterial pneumonia in the pediatric emergency department. *Eur J Emerg Med*. 2008;15(3):158-61.
16. Zecca E, Barone G, Corsello M, Romagnoli C, Tiberi E, Tirone C, et al. Reliability of two different bedside assays for C-reactive protein in newborn infants. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(9):1081-4.
17. Aydin B, Dilli D, Zenciroglu A, Kaya O, Bilaloğlu E, Okumuş N, et al. Comparison of a rapid bed-side test with a central laboratory analysis for C-reactive protein in newborn infants with suspicion of sepsis. *Clin Lab*. 2013;59(9-10):1045-51.
18. Diar HA, Nakwa FL, Thomas R, Libhaber EN, Velaphi S. Evaluating the QuikRead® C-reactive protein test as a point-of-care test. *Paediatr Int Child Health*. 2012;32(1):35-42.
19. Van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, Stevens R, Moll H, Lakhanpaul M, et al. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *BMJ*. 2011;342:d3082.
20. Pulliam P N, Attia M W, Cronan K M. C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics*. 2001;108(6):1275-9.
21. Lacroix L, Manzano S, Vandertuin L, Hugon F, Galetto-Lacour A, Ger-vaix A. Impact of the lab-score on antibiotic prescription rate in children with fever without source: A randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e115061.
22. Bressan S, Gomez B, Mintegi S, Da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, et al. Diagnostic performance of the lab-score in predicting severe and invasive bacterial infections in well-appearing young febrile infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(12):1239-44.
23. Sanders S, Barnett A, Correa-Velez I, Coulthard M, Doust J. Systematic review of the diagnostic accuracy of C-reactive protein to detect bacterial infection in non hospitalized infants and children with fever. *J Pediatr*. 2008;153(4):570-4.
24. Yo CH, Hsieh PS, Lee SH, Wu JY, Chang SS, Tasi KC, et al. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2012;60(5):591-600.
25. Nijman RG, Moll HA, Vergouwe Y, de Rijke YB, Oostenbrink R. C-reactive protein bedside testing in febrile children lowers length of stay at the emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2015;31(9):633-9.
26. Arora R, Mahajan P. Evaluation of child with fever without source: Review of literature and update. *Pediatric Clinics of North America*. 2013;60(5):1049-62.
27. Olaciregui I, Hernandez U, Muñoz J.A, Emparanza, JI, Landa, JJ. Markers that predict serious bacterial infection in infants under 3 months of age presenting with fever of unknown origin. *Arch Dis Child*. 2009;94(7):501-5.
28. Pratt A, Attia MW. Duration of fever and markers of serious bacterial infection in young febrile children. *Pediatr Int*. 2007;49(1):31-5.
29. Fernández López A, Luaces Cubells C, Valls Tolosa C, Ortega Rodríguez J, García García JJ, Mira Vallet A, et al. Procalcitonin in the early diagnosis of invasive bacterial infection in febrile infants. *An Esp Pediatr*. 2001;55(4):321-8.
30. Milcent K, Faesch S, Gras-Le Guen C, Dubos F, Poulalhon C, Badier I, et al. Use of procalcitonin assays to predict serious bacterial infection in young febrile infants. *JAMA Pediatr*. 2016;170(1):62-9.