

Evaluación del paciente adulto con fiebre sin foco clínico evidente en la Unidad de Emergencia

Oscar Navea Carrasco, Pablo Aguilera Fuenzalida, María Isabel Velasco Hodgson, Patricio Giacaman Fernández, Franco Utili Ramírez, Fernando Saldías Peñafiel.

RESUMEN

La fiebre es un motivo de consulta frecuente en los servicios de urgencia (SU), concentrando el 4,4% a 7,5% de las consultas. La evaluación del paciente adulto con fiebre en el servicio de urgencias siempre es un desafío. Aunque la condición subyacente que ocasiona los síntomas puede variar considerablemente, se requiere una aproximación diagnóstica sistematizada, identificando las categorías de riesgo y diferenciando las causas infecciosas que requieren tratamiento antimicrobiano. A pesar de ser un motivo de consulta frecuente no existe un manejo médico estandarizado. El amplio espectro de presentaciones puede ir desde pacientes graves y comprometidos, a pacientes de buen aspecto general febriles, siendo estos últimos donde la estratificación de riesgo es fundamental, reconociendo las poblaciones de riesgo elevado (inmunocomprometidos, embarazadas y el adulto mayor) que pueden tener infecciones graves y

complicaciones asociadas serias. En el adulto joven febril sin foco evidente y sin factores de riesgo, se mantiene la discusión si existe algún marcador que por sí solo permita estratificar el riesgo en este grupo. En este contexto, ni el hemograma ni los biomarcadores de inflamación sistémica como la proteína C reactiva y la procalcitonina sérica han demostrado claros beneficios a favor de su uso. La implementación de un protocolo estandarizado basado en la evidencia en la evaluación y tratamiento del paciente adulto febril sin foco clínico evidente nos permitiría optimizar el uso de los recursos de salud y racionalizar el uso de antimicrobianos.

Palabras claves: Fiebre, adulto mayor, embarazo, inmunodepresión, biomarcadores, diagnóstico, tratamiento, pronóstico.

SUMMARY

Febrile illness is one of the most frequent causes of attendance at emergency departments (EDs) worldwide, accounting for 4.4 to 7.5% of all ED consultation. The evaluation of adult patients with fever in the emergency department is always a challenge. Although the underlying conditions causing the symptom of fever vary considerably, it requires a systematic approach regardless of the underlying condition, concentrating upon a primary division between bacterial infections and other conditions and subsequent risk stratification, often using the same parameters. Despite being a

Programa de Medicina de Urgencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia: Dr. Fernando Saldías Peñafiel. Departamento de Enfermedades Respiratorias. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Email: fsaldias@med.puc.cl

frequent complaint there is no a standard medical management. The broad spectrum of presentations can range from serious and committed patients to patients in good general appearance with fever, the latter being where risk stratification is essential, recognizing high-risk populations (immunocompromised, pregnant women and the elderly) who may have infections and more serious complications. In the young adult patient, fever without apparent focus, with no risk factors, there is still debate as to whether there is a marker that allows itself to stratify risk in this group. In this context,

the blood cell count and biomarkers of systemic inflammation such as C-reactive protein and procalcitonin have not shown clear results in favor of its use. The implementation of a standardized protocol based on the evidence in the assessment and treatment of febrile adult patients without clinically apparent focus allow us to optimize the use of health resources and rational antimicrobials use.

Keywords: fever, elderly, pregnant, immunocompromised, biomarkers, diagnosis, treatment, prognosis.

INTRODUCCIÓN

Pese a ser uno de los problemas clínicos más frecuentes que el médico de urgencia debe enfrentar (4,4% a 7,5% del total de consultas en los servicios de urgencia)¹⁻³, la evaluación del paciente febril no está exenta de dificultades y cada caso representa un desafío por sí solo. La diversidad de patologías asociadas a la fiebre fácilmente atraviesan áreas de todas la especialidades de la medicina, determinando un amplio espectro de presentaciones clínicas, riesgo de complicaciones y diferencias en el pronóstico, con cifras de mortalidad inferiores a 1% en el adulto inmunocompetente hasta 10% de mortalidad en el seguimiento a 30 días en el adulto mayor³⁻⁵.

Definida como la elevación de la temperatura corporal central sobre 38°C, la fiebre es el resultado del estímulo de agentes pirógenos en el núcleo anterior del hipotálamo activando su mediador final, la prostaglandina E₂ (PGE₂), ocasionando un aumento de la producción de calor (aumento de la tasa metabólica y calofríos) y disminución de las pérdidas (vasoconstricción periférica, piloerección y cambios conductuales)⁶. Cuando la temperatura axilar fluctúa entre 37,1°C y 37,9°C se denomina febrícula, si la temperatura es mayor o igual a 38°C y menor de 40°C se denomina fiebre y si es mayor o igual a 40°C se llama hiperpirexia. La temperatura corporal superior a 42°C en el ser humano suele ser incompatible con la vida.

La gran mayoría de los pacientes que se presentan con fiebre en el servicio de urgencia tendrán un cuadro infeccioso como agente causal de ésta, siendo los virus los principales patógenos involucrados en este problema clínico¹⁻⁵. Sin embargo, existen poblaciones de mayor

riesgo como el adulto mayor, donde existe una mayor proporción de causas bacterianas, especialmente las infecciones del tracto urinario, aparato respiratorio, piel y tejidos blandos, tubo digestivo y elementos protésicos, dando cuenta de más del 75%-80% de los casos^{3,4,7}.

El principal desafío diagnóstico para el médico de urgencia lo constituye el paciente con un síndrome febril sin foco clínico evidente^{1,2,5}. A modo general, podemos encasillar a este tipo de paciente dentro de tres categorías de riesgo: a) Paciente sin factores de riesgo y sin evidencias de sepsis, b) Paciente con factores de riesgo sin evidencias de sepsis y, c) El paciente séptico. Esta aproximación nos permite tomar distintas conductas al minuto de decidir la necesidad o no de realizar exámenes y procedimientos diagnósticos complementarios y de determinar el lugar de manejo y destino del paciente desde el servicio de urgencia. El propósito de esta revisión es examinar el enfrentamiento diagnóstico del paciente adulto con fiebre sin foco clínico evidente en la unidad de emergencia.

Es importante señalar que la fiebre es solo uno de varios elementos que permiten establecer el diagnóstico de sepsis⁸, siendo la diferencia entre una y otra condición a veces difícil de precisar. Además, cabe destacar que en los servicios de urgencia es infrecuente la consulta de pacientes con fiebre de origen desconocido (condición definida por la presencia de fiebre durante al menos tres semanas, con estudio básico que no precisa su causa), por lo que en este contexto clínico, en el paciente febril agudo el término correcto a utilizar sería «fiebre sin foco evidente». El paciente con fiebre de origen desconocido tiene una etiología y manejo distinto al síndrome febril sin foco evidente, por lo cual no será discutido en esta revisión⁹.

CASO CLÍNICO

Paciente de 27 años, sexo masculino, previamente sano, antecedente de apendicectomía en la infancia, que consulta en el servicio de urgencia durante el mes de agosto del 2011 por cuadro de 12 horas de evolución de fiebre hasta 38,7°C axilar, acompañado de cefalea y mialgias. El paciente niega contactos epidemiológicos, en la evaluación clínica se encuentra en buenas condiciones generales, consciente, orientado, algo decaído, con buena perfusión clínica. En el control de signos vitales presenta una frecuencia cardíaca de 120 latidos/min, presión arterial: 137/84 mmHg, frecuencia respiratoria: 22 resp/min, temperatura axilar: 39,2°C y SaO₂: 98% respirando aire ambiente. En el examen físico general y segmentario se busca dirigidamente signos que orienten sobre la etiología de la fiebre, sin lograr pesquisar un foco definido.

Las preguntas que debemos tratar de responder en la evaluación de un paciente de estas características son:

1. ¿Cuáles son las variables críticas en relación al enfrentamiento del paciente febril en la unidad de emergencia?
2. ¿Qué factores de riesgo se asocian con peor resultado en el paciente que consulta con fiebre sin foco evidente?
3. ¿Existen exámenes de laboratorio complementarios o biomarcadores de inflamación sistémica que permitan estratificar el riesgo en el paciente febril sin foco evidente?

Enfrentamiento inicial: Aspectos críticos

Como en todo paciente que consulta en el servicio de urgencia, debemos comenzar realizando una minuciosa y sistematizada evaluación primaria para el manejo y estabilización del paciente grave¹⁰. Por ejemplo, en un paciente con compromiso de conciencia febril, inicialmente se debe evaluar y si es necesario, asegurar la vía aérea antes de continuar el manejo y estudio del paciente. En la gran mayoría de los pacientes graves, la fiebre va a ser un acompañante dentro de un cuadro clínico mayor, como en el paciente que consulta por dificultad respiratoria, shock séptico o compromiso de conciencia entre otros, los cuales tienen claros síntomas localizatorios (ej: ictericia, dolor abdominal, disnea, dolor torácico, disuria, etc.)^{1-5,7,11}.

Una vez completada la evaluación primaria del paciente pasamos a la evaluación secundaria donde la

historia clínica y el examen físico juegan roles fundamentales para intentar determinar el origen del cuadro febril¹. En la historia se debe consignar la duración e intensidad de ésta, los síntomas acompañantes, enfermedades previas, uso de fármacos, datos epidemiológicos de importancia como contactos y viajes. Lo más importante en la evaluación inicial es la valoración de los signos vitales y estado de conciencia, dado que un porcentaje de los pacientes que consultan por fiebre van a presentar un cuadro séptico¹⁰. Junto a esto se debe realizar un examen físico minucioso considerando que en el 80%-85% de los casos se logra orientar la etiología de la fiebre con los elementos obtenidos de la historia clínica y examen físico^{1-5,7}.

En el paciente joven y sano que no presenta un cuadro séptico evidente, el gran diagnóstico a descartar es la meningitis bacteriana, por lo que la cefalea febril es un síntoma que debe abordarse con extrema cautela, dado que los síntomas precoces suelen ser inespecíficos y los signos meníngeos son de aparición tardía^{12,13}. En definitiva, en la unidad de emergencia los esfuerzos deben estar orientados a descartar las enfermedades infecciosas y no infecciosas de mayor gravedad (Tablas 1 y 2).

Categorías de riesgo en la evaluación del paciente febril

1. Adulto mayor

El adulto mayor tiende a tener presentaciones atípicas y tardías de sus enfermedades, principalmente por la incapacidad de montar una respuesta inmune de manera efectiva, esto incluye un alza febril tardía en las infecciones^{7,14-16}. Aproximadamente el 10% de los adultos mayores que consultan en la unidad de emergencia tendrán fiebre. De éstos, entre el 70% y 90% serán hospitalizados, y en el seguimiento a un mes entre el 7% y 10% habrá fallecido^{7,14,15}. A diferencia del adulto joven, las infecciones de origen bacteriano son la principal causa de fiebre en más del 85% de los pacientes senescentes. En general, sobre el 70% de las infecciones corresponden a foco pulmonar, urinario o de partes blandas, por lo que en el paciente adulto mayor con fiebre y sin un foco infeccioso evidente, el examen de orina, la radiografía de tórax y examen minucioso de piel y mucosas son mandatorios. Si no se logra detectar el origen del cuadro febril, la conducta más prudente es la hospitalización para continuar la búsqueda de la causa, esto dado que el adulto mayor tiene mayor riesgo de infecciones bacterianas, de complicaciones y una alta tasa

TABLA 1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA FIEBRE DE CAUSA INFECCIOSA EN LA UNIDAD DE EMERGENCIA

Sistema	Emergente-Crítico	Urgente	No Urgente
Respiratorio	Neumonía bacteriana con falla respiratoria.	Neumonía bacteriana, epiglotitis, absceso periamigdalino, absceso retrofaringeo.	Otitis media aguda, sinusitis aguda, faringitis, bronquitis, influenza estacional, tuberculosis.
Cardiovascular		Endocarditis, pericarditis.	Colitis, enteritis.
Gastrointestinal	Peritonitis	Apendicitis, colecistitis, absceso abdominal, diverticulitis.	
Genitourinario		Pielonefritis, absceso tubo-ovárico, proceso inflamatorio pelviano.	Epididimitis, salpingitis, prostatitis.
Neurológico	Meningitis, trombosis venosa central séptica.	Encefalitis, absceso cerebral.	
Sistémicos	Shock séptico, meningococemia.		
Piel y tejidos blandos		Celulitis, úlcera por presión infectada, abscesos de partes blandas.	

de mortalidad en comparación con la población general afectada por el mismo problema^{7,14} (Tabla 3).

2. El paciente inmunocomprometido.

La evaluación del paciente inmunocomprometido con fiebre implica un enfrentamiento distinto. La estratificación de riesgo siempre implica un paciente grave, hasta que se demuestre lo contrario. Como siempre la evaluación primaria es esencial, siendo lo principal el manejo de vía aérea y reanimación del shock¹⁰. Si el paciente está estable la búsqueda del foco infeccioso puede ser infructuosa, dado el compromiso de las barreras mucosas en muchos casos de bacteriemia no se logra demostrar el origen de ésta¹⁷, por lo que la realización de cultivos en forma sistemática y el uso de antibióticos de amplio espectro precozmente resultan fundamentales¹⁸. La elección del esquema antibiótico inicial dependerá del centro, de las características del paciente y tipo de inmunodeficiencia, pero como regla general se recomienda optar por una cobertura de amplio espectro¹⁸ (Tabla 4).

3. Fiebre en la embarazada

La presencia de un ser en gestación representa desafíos especiales en relación a la evaluación de la embarazada febril. Portadora de una fisiología única y patologías propias de su condición, la fiebre en la gestante debe ser foco de máxima atención del médico de urgencia. La presencia de fiebre por sí sola puede gatillar un aborto, parto prematuro, bajo peso de nacimiento o incluso favorecer la presencia de malformaciones¹⁹.

TABLA 2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA FIEBRE DE ETIOLOGÍA NO INFECCIOSA EN LA UNIDAD DE EMERGENCIA

1. **Diagnósticos críticos**
 - Infarto agudo de miocardio
 - Embolia e infarto pulmonar
 - Accidente cerebrovascular
 - Hemorragia intracraneana
 - Síndrome neuroléptico maligno
 - Tormenta tiroidea
 - Edema pulmonar agudo
 - Crisis adrenal
 - Reacción adversa a transfusión
2. **Diagnósticos urgentes**
 - Insuficiencia cardíaca congestiva
 - Deshidratación
 - Rechazo a transplante de órgano
 - Pancreatitis aguda
 - Trombosis venosa profunda
 - Convulsión reciente
3. **Diagnósticos no urgentes**
 - Fiebre por drogas
 - Gota
 - Neoplasias
 - Sarcoidosis
 - Enfermedad de Crohn

TABLA 3. MORTALIDAD RELATIVA DEL ADULTO MAYOR POR ENFERMEDADES INFECCIOSAS COMPARADO CON EL ADULTO JOVEN¹⁴

Enfermedad infecciosa	Mortalidad relativa
Endocarditis	Aumenta 2-3 veces
Neumonía	Aumenta 3 veces
Meningitis bacteriana	Aumenta 3 veces
Sepsis	Aumenta 3 veces
Colecistitis aguda	Aumenta 2-8 veces
Infección urinaria	Aumenta 5-10 veces
Tuberculosis	Aumenta 10 veces
Apendicitis aguda	Aumenta 15-20 veces

La búsqueda sistemática del origen de la fiebre debe abarcar no tan solo los focos maternos, sino que también la unidad materno-placentaria. Las infecciones más frecuentes que condicionan el ingreso a unidad de paciente crítico en la gestante son el aborto séptico, corioamnionitis, pielonefritis aguda complicada y la influenza, pese a eso, la mayoría de las infecciones son similares a las descritas en la población general²⁰.

Utilidad de los biomarcadores en la evaluación de la fiebre sin foco clínico evidente

Durante mucho tiempo se ha intentado utilizar distintos marcadores para evaluar al paciente febril y la posibilidad que éste desarrolle infecciones graves y bacteriemia^{1,3,11}. Cabe destacar que en esta sección nos referiremos al paciente que consulta en el servicio de urgencia con

TABLA 4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA FIEBRE EN EL HUÉSPED INMUNOCOMPROMETIDO*

Déficit inmunológico	Causa típica	Patógenos
Granulocitopenia (neutropenia)	Quimioterapia Infiltración medular Mielofibrosis Radiación Reacción a medicamentos Sepsis Trasplante de médula	Bacterias - <i>Staphylococcus sp.</i> - <i>Escherichia coli</i> - <i>Pseudomonas sp.</i> - <i>Klebsiella sp.</i> Hongos - <i>Candida sp.</i> - <i>Cryptococcus neoformans</i> - <i>Aspergillus sp.</i> - <i>Mucormycosis sp.</i>
Disminución de la respuesta celular	Terapia esteroideal Inmunosupresión post trasplante SIDA Linfomas Uremia Sarcoidosis Quimioterapia	Bacterias - <i>Listeria sp.</i> - <i>Salmonella sp.</i> - <i>Legionella sp.</i> - Tuberculosis - Micobacterias atípicas Virus - Citomegalovirus - Virus herpes - Virus varicela zóster - Virus Epstein-Barr Hongos - <i>Candida sp.</i> - <i>Aspergillus sp.</i> - <i>Criptococcus neoformans</i> Protozoos - <i>Cryptosporidium</i> - <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Asplenia	Hemoglobinopatías Post cirugía	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Escherichia coli</i> Otros <i>Streptococcus sp.</i>

*Referencia 18.

fiebre, pero que no se encuentra en shock ni sospecha de sepsis¹⁰, dado que en ese paciente la evaluación de la gravedad incluye a los marcadores de perfusión sistémica (lactacidemia, saturación de oxígeno en sangre venosa central) y la búsqueda de daño de sistemas (hemodinamia, compromiso del sensorio, función renal, coagulación, intercambio gaseoso, etc.).

Hemograma

Los médicos clínicos tienden a pensar que la presencia de leucocitosis y desviación a izquierda son marcadores suficientemente específicos y sensibles como para lograr estratificar el riesgo del paciente que consulta por fiebre en el servicio de urgencias. Lamentablemente ningún trabajo ha logrado demostrar que el uso de estos parámetros de laboratorio permita identificar o descartar con certeza la presencia de infección en el paciente febril indiferenciado, sobre todo en relación a recuentos de leucocitos inferiores a 15.000/mm³. Knott y cols. lograron demostrar una mínima diferencia en el recuento de leucocitos en pacientes atendidos en la unidad de emergencia y que luego fallecieron durante su permanencia en el hospital²¹. Sin embargo, esta diferencia no fue clínicamente significativa, careciendo de utilidad en la valoración clínica del paciente individual (OR: 1,02; IC95%: 1,0-1,03; p= 0,02).

Proteína C reactiva

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda, que posee un gran nivel de especificidad para la detección de infecciones bacterianas cuando se utilizan puntos de corte elevados (sensibilidad: 80% con valores superiores a 10 mg/dL y 88% con valores mayores de 50 mg/dL), sin embargo posee baja especificidad dado el alto número de situaciones que pueden modificar sus valores circulantes^{11,22}. Existen múltiples estudios que han evaluado el uso aislado de la PCR sérica en pacientes con apendicitis, neumonía, meningitis, pielonefritis, sin que hayan demostrado su utilidad, dado que no permiten hacer una adecuada exclusión de las mismas, o no son capaces de agregar mayor poder diagnóstico comparado con otros exámenes que se realizan de rutina en estas condiciones clínicas²².

Procalcitonina

Pese a que se ha evaluado en varios estudios²³⁻²⁵, la procalcitonina sérica no ha demostrado aún su utilidad clínica en la evaluación de pacientes con fiebre de origen indeterminado atendidos en el servicio de urgencias. Los estudios muestran que al utilizar un punto de corte de

0,2 µg/L tiene una sensibilidad de 77% y especificidad de 59% en la pesquisa de infecciones bacterianas. Además, se ha examinado su valor pronóstico, demostrándose una excelente correlación entre el riesgo de muerte y estadía en unidades de cuidados críticos en pacientes con valores mayores a 5 µg/L. Sin embargo, al compararlo con el juicio clínico del médico de urgencia en el paciente indeterminado, y al ajustarlo por parámetros clínicos, no tiene mejor valor predictivo que el juicio del especialista en medicina de urgencia²³.

Estudio de imágenes

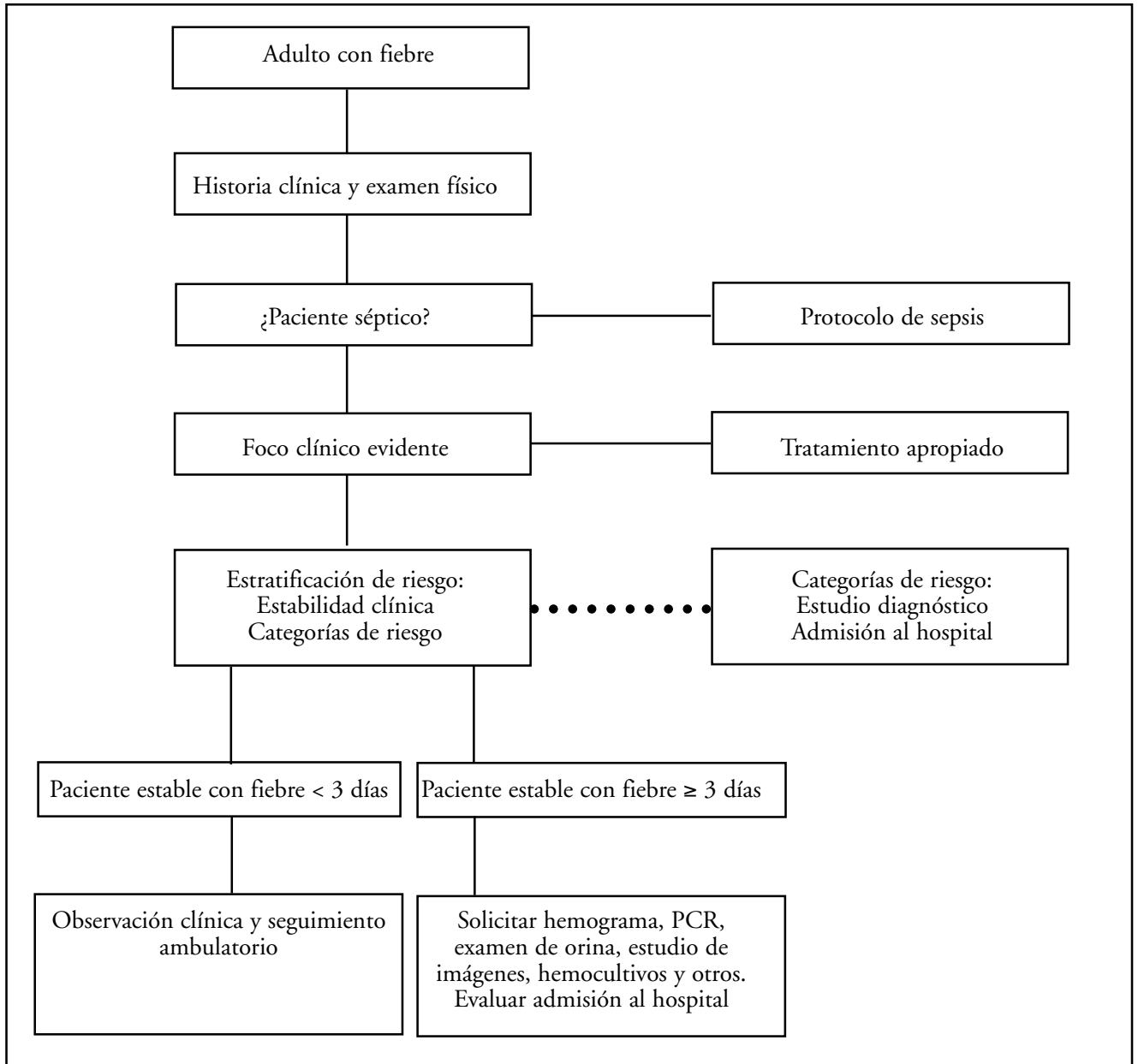
Los estudios de imágenes (radiografías, tomografías, ultrasonido) son empleados en la evaluación diagnóstica del paciente adulto con fiebre sin foco clínico evidente en la unidad de emergencia, basados en las características clínicas, epidemiología, factores de riesgo y sospecha diagnóstica (Tabla 1 y 2). El rendimiento diagnóstico es variable según el contexto clínico y su empleo debe estar fundamentado en el cuadro clínico, probabilidad diagnóstica y epidemiología local.

El adulto joven sin factores de riesgo, clínicamente estable, con fiebre de inicio reciente (menos de 72 horas) puede ser manejado en el ámbito ambulatorio sin requerir estudios diagnósticos complementarios. Mientras que el paciente inestable y/o con factores de riesgo (adulto mayor, inmunocomprometido, embarazada) será manejado en el hospital y será sometido a una serie de exámenes de laboratorio e imagenológicos que nos permitan establecer el origen del cuadro febril.

CONCLUSIÓN

Pese a que la mayoría de los pacientes que consultan en el servicio de urgencia por un síndrome febril sin foco evidente no tendrán mayores complicaciones en la evolución ni eventos desfavorables, es fundamental reconocer las poblaciones de riesgo elevado y definir la mejor estrategia de manejo basados en los estudios de costo-efectividad. Se han elaborado protocolos de enfrentamiento del paciente adulto con fiebre atendido en la unidad de emergencia (Figura 1). La solicitud de exámenes de laboratorio en forma rutinaria para predecir el curso del paciente febril en las poblaciones de bajo riesgo no han logrado demostrar su utilidad dado que no logran ser lo suficientemente sensibles ni específicos, por lo que la impresión clínica y el adecuado seguimiento de estos pacientes es fundamental, lo cual implica un alto grado de conocimiento y pericia del médico de urgencia.

FIGURA 1. PROTOCOLO DE MANEJO DEL PACIENTE ADULTO CON FIEBRE ATENDIDO EN LA UNIDAD DE EMERGENCIA.



REFERENCIAS

1. Yung A. Approach to undifferentiated fever in adults. In: Cameron P, Jelinek G, Kelly A, et al, eds. Textbook of adult emergency medicine. 1st edition. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000:303-7.
2. Manning LV, Touquet R. The relevance of pyrexia in adults as a presenting symptom in the accident and emergency department. *Arch Emerg Med* 1988;5:86-90.
3. Marco CA, Schoenfeld CN, Hansen KN, Hexter DA, Stearns DA, Kelen GD. Fever in geriatric emergency patients: Clinical features associated with serious illness. *Ann Emerg Med* 1995;26:18-24.
4. Limper M, Eeftinck Schattenkerk D, de Kruijf MD, van Wissen M, Brandjes DP, Duits AJ, van Gorp EC. One-year epidemiology of fever at the Emergency Department. *Neth J Med* 2011;69:124-8.
5. Thangarasu S, Natarajan P, Rajavelu P, Rajaġopalan A, Seelinger Devey JS. A protocol for the emergency department management of acute undifferentiated febrile illness in India. *Int J Emerg Med* 2011;4:57.
6. Lee-Chiong TL Jr, Stitt JT. Disorders of temperature regulation. *Compr Ther* 1995;21: 697-704.
7. Norman DC, Yoshikawa TT. Fever in the elderly. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10: 93-9.
8. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; for the International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6.
9. Ingarfield SL, Celenza A, Jacobs IG, Riley TV. Outcomes in patients with an emergency department diagnosis of fever of unknown origin. *Emerg Med Australas* 2007;19:105-12.
10. Jui J. Chapter 146. Septic shock. In: Emergency Medicine. A comprehensive study guide. Seventh edition. Tintinalli JE, Stapczynski JS, John Ma O, Cline D, Cydulka R, Meckler G, editors. The Mc Graw Hill Companies Inc., United States, 2010.
11. Liu KT, Lin TJ, Chan HM. Characteristics of febrile patients with normal white blood cell counts and high C-reactive protein levels in an emergency department. *Kaohsiung J Med Sci* 2008;24:248-53.
12. Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG. The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis? *JAMA* 1999;282:175-81.
13. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004;351:1849-59.
14. Yoshikawa TT. Perspective: aging and infectious diseases: past, present, and future. *J Infect Dis* 1997;176:1053-7.
15. Strange GR, Chen EH. Use of the emergency department by elder patients: a five-year follow-up study. *Acad Emerg Med* 1998;5:1157-62.
16. Roghmann MC, Warner J, Mackowiak PA. The relationship between age and fever magnitude. *Am J Med Sci* 2001;322:68-70.
17. Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, Commers JR. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer. A prospective study of 1001 episodes. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:153-65.
18. Mendelson M. Fever in the immunocompromised host. *Emerg Med Clin North Am* 1998;16:761-79.
19. Moretti ME, Bar-Oz B, Fried S, Koren G. Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2005;16:216-9.
20. Gorgas DL. Infections related to pregnancy. *Emerg Med Clin North Am* 2008;26:345-66.
21. Knott JC, Tan SL, Street AC, Bailey M, Cameron P. Febrile adults presenting to the emergency department: outcomes and markers of serious illness. *Emerg Med J* 2004;21: 170-4.
22. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med* 1999;17:1019-25.
23. Hausfater P, Juillien G, Madonna-Py B, Haroche J, Bernard M, Riou B. Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. *Crit Care* 2007;11(3):R60.
24. Hausfater P, Garric S, Ayed SB, Rosenheim M, Bernard M, Riou B. Usefulness of procalcitonin as a marker of systemic infection in emergency department patients: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2002;34:895-901.
25. Oh JS, Kim SU, Oh YM, Choe SM, Choe GH, Choe SP, Kim YM, Hong TY, Park KN. The usefulness of the semiquantitative procalcitonin test kit as a guideline for starting antibiotic administration. *Am J Emerg Med* 2009;27:859-63.