

REVIEW ARTICLE

## INITIAL CARE OF NEWBORN INFANTS, INFANTS AND YOUNG CHILDREN WITH AN ELEVATED TEMPERATURE AND NO FOCUS OF INFECTION

Nada Krstovski

*University of Belgrade - Faculty of Medicine, Serbia*

*University Children's Clinic of Belgrade, Serbia*

### Abstract

An elevated temperature is a very frequent problem in pediatric practice. Almost all children by the age of three get fever and it is the most common reason for attending an emergency pediatric department. When a cause for fever cannot be identified by history and physical examination in children under 3 years of age, the term "fever with no focus of infection" is used. The most common cause of fever in children is benign viral infection or an easily identified bacterial infection. However, there are groups of children with fever with occult bacteremia who seem well, and some of them may develop serious focal bacterial infection such as pneumonia and meningitis. Although laboratory tests can identify children with increased risk for occult bacteremia, many children receive antibiotic therapy even though they do not have it. Evaluation and treatment of children with fever between the ages of 3 and 36 months need a balance between the risk of failing to identify a serious bacterial infection and the side effects associated with overtesting and overtreatment. The introduction of the vaccine against *Haemophilus influenzae* and pneumococcus significantly reduced the incidence of occult bacteremia and access to the treatment of young infants with fever accordingly. This article provides an overview of procedures for evaluating and treating newborn infants, young infants up to 3 months of age, and children between 3 and 36 months of age with an elevated temperature lasting up to 7 days.

**Key words:** elevated temperature, children, no focus, emergency department

PREGLEDNI ČLANAK

# INICIJALNO ZBRINJAVANJE NOVOROĐENČETA, ODOJČETA I MALOG DETETA SA POVIŠENOM TEMPERATUROM BEZ FOKUSA INFEKCIJE

Nada Krstovski

*Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Univerzitetska dečja klinika, Beograd, Srbija*

## Sažetak

Povišena temperatura je veoma čest simptom u pedijatrijskoj praksi. Skoro sva deca do treće godine života dobiju povišenu temperaturu i ona je najčešći razlog za dolazak u hitnu pedijatrijsku ambulantu. Kada se anamnezom i fizikalnim pregledom ne može ustanoviti uzrok povišene temperature, u dece mlađe od 3 godine, koristi se termin povišena temperatura bez fokusa infekcije. Najčešći uzrok povišene temperature u dece je benigna virusna infekcija ili klinički lako prepoznatljiva bakterijska infekcija. Ipak, postoje grupe dece sa povišenom temperaturom dobrog opšteg stanja koja imaju okultnu bakterijemiju i neka od njih će razviti ozbiljnu fokalnu bakterijsku infekciju kao što su npr. pneumonija i meningitis. Iako se laboratorijskim ispitivanjima mogu identifikovati deca koja su u povišenom riziku za okultnu bakterijemiju, mnoga deca primaju antibiotsku terapiju iako nemaju bakterijemiju. Evaluacijom i lečenjem dece sa povišenom temperaturom uzrasta od 3 do 36 meseci neophodno je izbalansirati rizik između propusta da se identifikuje ozbiljna bakterijska infekcija i neželjenih efekata vezanih za prekomerno ispitivanje i lečenje. Uvođenjem vakcine protiv hemofilus influence i pneumokoka značajno se smanjuje incidenca okultne bakterijemije i shodno tome pristup lečenju malog deteta sa povišenom temperaturom. U ovom članku dat je pregled postupaka za evaluaciju i lečenje novorođenčeta, mladog odojčeta starosti do 3 meseca i deteta starosti od 3 do 36 meseci sa povišenom temperaturom trajanja do 7 dana.

**Ključne reči:** povišena temperatura, deca, bez fokusa, hitna služba

Povišena temperatura je jedan od najčešćih simptoma koji se viđaju u pedijatrijskoj praksi i, prema nekim procenama, čini jednu trećinu svih simptoma uopšte. To je jedan od najčešćih razloga za dolazak u hitnu pedijatrijsku ambulantu i neretko povišena temperatura pedijatra dovodi u nedoumicu šta je potrebno preduzeti da bi se pravovremeno postavila dijagnoza i preduzelo adekvatno lečenje. Povišena temperatura je takođe najčešći razlog za prekomernu ili nesvršishodnu upotrebu antibiotika i antipiretika<sup>1</sup>.

Najčešće je povišena temperatura virusnog porekla, benignog toka i prolazi sponatano. Lečenje dece sa povišenom temperaturom najviše zavisi od uzrasta deteta, koji se uopšteno može podeliti na nekoliko uzrasnih grupa: 0-28 dana, 1-3 meseca, 3-36 me-

seci, 3 godine-odraslo doba. Ova podela odražava razlike u imunološkom i vakcinalnom statusu, kao i spektar različitih patogena specifičnih za uzrast.<sup>2</sup>

Temperatura je od najvećeg kliničkog značaja kod mlađe dece jer su ona imunološki nezrela i nekompletno vakcinisana. Benigne febrilne infekcije u prethodno zdrave dece uključuju bakterijske (otitis media, faringitis, impetigo i sl) i virusne bolesti (rinitis, faringitis, enterokolitis i sl) i leče se odgovarajućom antimikrobnom terapijom ili suportivnim merama i ne spadaju u grupu po život ugrožavajućih oboljenja. Ove infekcije često sem dobro uzete anamneze i fizikalog pregleda, ne zahtevaju dodatna laboratorijska ispitivanja.

**Ozbiljna bakterijska infekcija (OBI)** se definiše kao prisustvo patogenih bakterija u prethodno sterilnoj sredini i tu spadaju infekcije urinarnog trakta, bakterijemija, meningitis, osteomijelitis, bakterijska pneumonija, celulitis i septični artritis. **Okultna bakterijemija** se opisuje kao prisustvo patogenih bakterija u krvi kod febrilnog deteta u odsustvu žarišta infekcije. Termin se tipično odnosi na decu starosti do 36 meseci, visokofebrilnu (temperatura viša od 39°C u dece preko 3 meseca starosti, odnosno preko 38,2 °C rektalno merena u dece do 3 meseca starosti). Prema podacima iz zapadnoevropskih zemalja i Sjedinjenih američkih Država (SAD), pre sistemske primene konjugovanih vakcina protiv hemofilusa influence tipa B (HIB) i streptokoka pneumonije, incidenca bakterijemije u ovoj populaciji je bila od 5% do 12%.<sup>3</sup> Vakcinacija se pokazala kao veoma efikasna, gotovo je iskorenila HIB kao značajan patogen i značajno umanjila težinu pneumokoknih oboljenja. Pored vakcinalnog statusa rizik za OBI je definisan i na bazi uzrasta, pridruženih bolesti, imunog statusa i sl. U dece sa rizikom za pojavu OBI često je neophodno primeniti ekstenzivnu evaluaciju i empirijsku promptnu primenu antibiotika pre nego što je uzročnik identifikovan.<sup>4</sup>

Rizik za ozbiljnu bakterijsku infekciju se povećava sa visinom temperature kao i skokom leukocita. Prema većini autora, skok temperature na vrednosti preko 39°C i broj leukocita viši od 15 do 20 x10<sup>9</sup>/L su faktori rizika za pojavu okultne bakterijemije. Takođe, pojava segmentovanih neutrofila uz prisustvo štapastih granulocita i toksičnih granulacija, povećana sedimentacija, povećan C-reaktivni protein (CRP) i prokalcitonin mogu biti pokazatelji bakterijske infekcije.<sup>4</sup>

## Anamneza

Kada je dete febrilno, prilikom uzimanja anamneze treba se usredsrediti na trajanje bolesti, prisustvo lokalnih simptoma i eventualno postojanje ranijih oboljenja. Kod novorođenčadi, veoma je važna anamneza porođaja, naročito prisustvo potencijalno prenosivih infekcija majke (streptokok grupe B, HSV). Takođe su važni i vakcinalni status, prethodni kontakt sa obolelim osobama, kao i upotreba antipiretika i antibiotika. Pad telesne temperature nakon upotrebe paracetamola nije pouzdan pokazatelj koji bi mogao da isključi sumnju na bakterijemiju. Prethodna upotreba antibiotika može da maskira klasične simptome infektivnih oboljenja kao što je meningitis. Kašalj i kongestija mogu da ukazuju na pneumoniju ili virusnu infekciju gornjeg respiratornog trak-

ta, dok je grub kašalj, nalik na lavež pasa, najčešća tegoba u virusnom laringotraheitisu (krup). Povraćanje i dijareja se javljaju kao komponente gastroenteritisa, a bol u ždredu i limfadenopatija kod virusnog ili streptokoknog faringitisa. Smanjen peroralni unos i smanjeno mokrenje se često javljaju u sklopu gastroenteritisa, ali se takođe mogu javiti i kod pacijenta sa stomatitisom, jer bolne aftozne ulceracije u usnoj duplji otežavaju unos tečnosti. Anamnestički podaci o letargiji, iritabilnosti ili na drugi način izmenjenom mentalnom statusu mogu da ukažu na tešku dehidraciju, ali i na meningitis i encefalitis. Osip je često jedna od manifestacija virusnih bolesti, kao što je rozeola, ali se takođe može sresti i u infekcijama opasnim po život (poput meningokokcemije) ili toksičnom šok sindromu. Anamnestički podaci o glavobolji i bolovima u predelu vrata (meningitis, encefalitis), kao i bolovima u uvu (*otitis media*) su takođe važni.

## Fizikalni pregled

Fizikalni pregled febrilnog deteta treba započeti merenjem vitalnih parametara, uključujući i pulsnu oksimetriju. Hipoksija ili teški respiratorni distres koji se manifestuje tahipnejom, otežanim disanjem, lepršanjem ili uvlačenjem nozdrva može se sresti u sepsi ili infekcijama pluća. Stridor može da bude znak krupa, ali i retrofaringealnog apscesa, epiglotitisa ili bakterijskog traheitisa. Potrebno je obratiti pažnju na znake šoka poput hipotenzije i loše periferne perfuzije. Deca često razvijaju tahikardiju kao reakciju na porast telesne temperature, ali stepen tahikardije koji nije srazmeran porastu temperature se može videti kod mioperikarditisa, hipovolemije ili dehidracije. Ustanovljeno je da se kod dece mlađe od 12 meseci srčana frekvenca linearno povećava za 9,6 udara/min za svaki celzijusov stepen porasta telesne temperature. Kada procenimo da su oksigenacija, ventilacija i hidracija uredni, u fizikalnom pregledu se treba dalje usmeriti na traženje žarišta infekcije. Potrebno je napomenuti da kod mlade odojčadi, posebno mlađe od 3 meseca, kao i kod imunokompromitovane dece, povišena telesna temperatura može da bude jedini znak teškog oboljenja kao što je meningitis.

## Dodatni testovi

Brojne laboratorijske i radiološke metode se mogu upotrebiti za evaluaciju febrilnog deteta. Ove metode treba da budu usmerene na identifikaciju izvora infekcije i dijagnostikovanje komplikacija bolesti.

### Broj leukocita

Povišen broj leukocita (više od 15000/ $\mu$ L) može da ukazuje na bakterijemiju, ali je broj leukocita takođe povišen i u brojnim virusnim infekcijama. Leukopenija (manje od 5000/ $\mu$ L) može da bude znak ozbiljne bakterijske infekcije ili sepse. Povišen broj leukocita je karakterističan za pneumokoknu bolest, dok infekcije izazvane *N. meningitidis* i *H. influenzae* mogu da budu praćene i normalnim brojem leukocita. Li (*Lee*) i

saradnici su ustanovili da se rizik pneumokokne bakterijemije kod visoko febrilne dece (temperatura iznad 39°C) povećava sa 0,5% kada je broj leukocita između 10 i 15 hiljada na 3,5%, kada je broj leukocita između 15 i 20 hiljada, do čak 18% ako je njihov broj veći od 30 hiljada/ $\mu\text{L}$ .<sup>5</sup>

Leukocitarna formula se često upotrebljava u različitim protokolima za stratifikaciju febrilne dece. Povećan broj polimorfonukleara i nezrelih štapičastih formi ukazuje na povećanu verovatnoću bakterijske infekcije. Povišen broj polimorfonukleara se takođe može naći i u sklopu nekih virusnih infekcija. Istraživanja su pokazala da apsolutni broj neutrofila (ABN) veći od 10000/ $\text{mm}^3$  ukazuje na povećan rizik pneumokokne bakterijemije kod febrilnog deteta; taj rizik iznosi 0,8% ako je ABN manji od 10000/ $\text{mm}^3$ , a ukoliko je ABN veći od 10000/ $\text{mm}^3$  taj rizik raste na 8%.<sup>6</sup>

### **Hemokultura**

Hemokultura je koristan laboratorijski test u slučaju da postoji sumnja na bakterijemiju. Upotreba automatizovanih sistema za hemokulturu dovela je do brže identifikacije pravih uzročnika (tokom prvih 24h) u odnosu na tradicionalne metode. Smatra se da su patogeni organizmi koji se izoluju tokom prvih 24h kultivacije verovatniji izazivači bolesti od bakterija koje bivaju izolovane po isteku tog intervala.

### **Pregled urina i urinokultura**

Infekcija urinarnog trakta je čest uzrok bakterijske infekcije kod febrilne dece. Pozdana dijagnoza infekcije urinarnog trakta je veoma važna, naročito u periodu odojčeta, kako bi se blagovremeno preduzela ispitivanja (mikciona ureterocistografija i/ili ultrazvučni pregled urinarnog trakta) u cilju otkrivanja kongenitalnih anomalija.

### **Lumbalna punkcija**

Lumbalnu punkciju treba izvršiti svakom detetu sa simptomima i/ili znacima meningitisa. Uzorak cerebrospinalne tečnosti (likvora) treba poslati na citološki, bakteriološki i biohemijski pregled. HSV meningoencefalitis je potencijalni uzrok febrilnosti i uvek kada postoji sumnja na ovo oboljenje indikovano je da se preduzme i testiranje na HSV lančanom reakcijom polimeraze (PCR). Kontraindikacije za lumbalnu punkciju su: celulitis na mestu punkcije, hemodinamska nestabilnost, poremećaj koagulacije, fokalni neurološki ispad i znaci povećanog intrakranijalnog pritiska, uključujući i edem papile optičkog nerva. Kod ovih pacijenata, lumbalna punkcija treba da bude odložena do uspostavljanja stabilnog opšteg stanja deteta.

### **Pregled stolice**

Pregled stolice je indikovano kod pacijenata kod kojih je bakterijski gastroenteritis potencijalni uzrok febrilnosti. Pregled stolice na pojavu okultnog krvarenja može da bude koristan, jer pozitivan nalaz u febrilne dece može da ukaže na prisustvo salmonelle, šigele, kampilobaktere, enterotoksične *E. coli* ili jersinije.

### **Radiografija pluća**

Radiografija pluća može da bude korisna u obradi febrilnog deteta i indikovana je kada su prisutni hipoksemija, respiratorni distres, tahipneja ili lokalni auskultatorni nalaz na plućima. Kod dece mlađe od 6 meseci, tahipneja može da bude jedini nalaz kod bakterijske pneumonije. Pokazano je da u dece bez žarišta infekcije sa temperaturom preko 39°C i brojem leukocita preko 20000/ $\mu$ L učestalost radiografskog nalaza pneumonije iznosi 26%. Treba napomenuti da je ova studija rađena pre uvođenja pneumokokne vakcine.<sup>6</sup>

### Brzi test na virusni antigen

Mnoge kliničke laboratorije imaju mogućnost da urade brzi test na najčešće viruse u pedijatrijskom uzrastu (Influenza A i B, RSV). Potvrđivanje „virusnog izvora“ temperature kod bolesnog deteta može smanjiti/otkloniti potrebu za skupim, bolnim i dugotrajnim dijagnostičkim procedurama.

## Pristup febrilnom odojčetu i detetu bez fokusa

### Novorođenče: 0 do 28 dana života

Deca sa rektalnom temperaturom iznad 38,0°C koja imaju manje od 28 dana života su pod naročito visokim rizikom za bakterijska oboljenja, čija učestalost, prema literaturi, dostiže i do 12%.<sup>7</sup> Često je povišena temperatura jedina manifestacija infekcije koja je potencijalno opasna po život, jer ostali znaci i simptomi bolesti mogu da budu veoma slabo izraženi. Deca ovog uzrasta mogu kao znake infekcije imati nespecifične simptome kao što su iritabilnost, letargija, slabije uzimanje obroka, stenjanje i ječanje.<sup>8</sup> Drugi znaci ozbiljne bakterijske bolesti su napeta fontanela, marmorizirana koža, petehije i tahipneja. Najčešći bakterijski uzročnici u ovom uzrastu su beta-hemolitički streptokok grupe B, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Escherichia coli*, dok su od virusnih uzročnika najzastupljeniji RSV i HSV.

Zbog visokog rizika postojanja bakterijskih uzročnika i teškoća u kliničkoj proceni neophodna je agresivna dijagnostička obrada, koja uključuje kompletnu obradu predviđenu kod sepsa. Ona se sastoji od kompletne krvne slike, hemokulture, analize urina i urinokulture, kao i lumbalne punkcije. Lumbalna punkcija je indikovana čak i kada je prisutna urinarna infekcija, zbog očekivanog rizika od udruženog meningitisa. Rentgen pluća je indikovano u slučaju postojanja simptoma i znakova respiratorne bolesti. Sva deca u ovom uzrastu se hospitalizuju i treba da im se ordinira empirijska antibiotska terapija prema bolničkom protokolu dok rezultati kulture ne stignu (slika 1).<sup>7-10</sup>

### Odojčad od 29 do 90 dana života

Nasuprot relativno usaglašenim stavovima po pitanju evaluacije i lečenja febrilnog novorođenčeta, postoje brojne debate o tome kako treba zbrinjavati decu sa povišenom temperaturom uzrasta od 1 do 3 meseca. Smatra se da svako febrilno dete ovog uzrasta koje je lošeg opšteg stanja treba hospitalizovati, izvršiti odgovarajuću bakteriološku obradu i dati empirijski antibiotik. Postoje različite strategije i preporuke za evaluaci-

ju i lečenje dece koja su dobrog opšteg stanja bez jasnog fokusa infekcije. U dece ovog uzrasta neophodno je proceniti da li postoji značajan rizik za pojavu ozbiljne bakterijske infekcije. Nizak rizik po laboratorijskim kriterijumima je normalan broj leukocita (između 5 i  $15 \times 10^9/L$ ) i normalan sediment urina. U dece sa niskim rizikom za OBI se nakon 24h radi reevaluacija bolesti i potom donosi odluka o daljem lečenju. Inicijalno se daje ceftriakson, ali samo nakon izvršene lumbalne punkcije, pregleda likvora i uzete hemokulture. Nakon pristizanja hemokulture (unutar 24 do 48h) i kulture likvora odlučuje se o daljem lečenju. Obzirom da se u ustanovama primarne zdravstvene zaštite ne može obezbediti uzimanje analiza hemokulture i kulture likvora kao ni primena ceftriaksona u ambulantnim uslovima neophodno je kod ove dece individualno sprovesti ispitivanje i lečenje. Odojčad sa visokim rizikom za bakterijsku infekciju se hospitalizuju. Pored laboratorijskih kriterijuma za OBI L neophodno je detaljno uzetom anamnezom isključiti dodatne faktore rizika za prisustvo OBI (prethodna upotreba antibiotika, prenatalna anamneza, anamneza porođaja, kontakti i dr.)(slika1).<sup>7-10</sup>

### **Deca uzrasta 3 do 36 meseci**

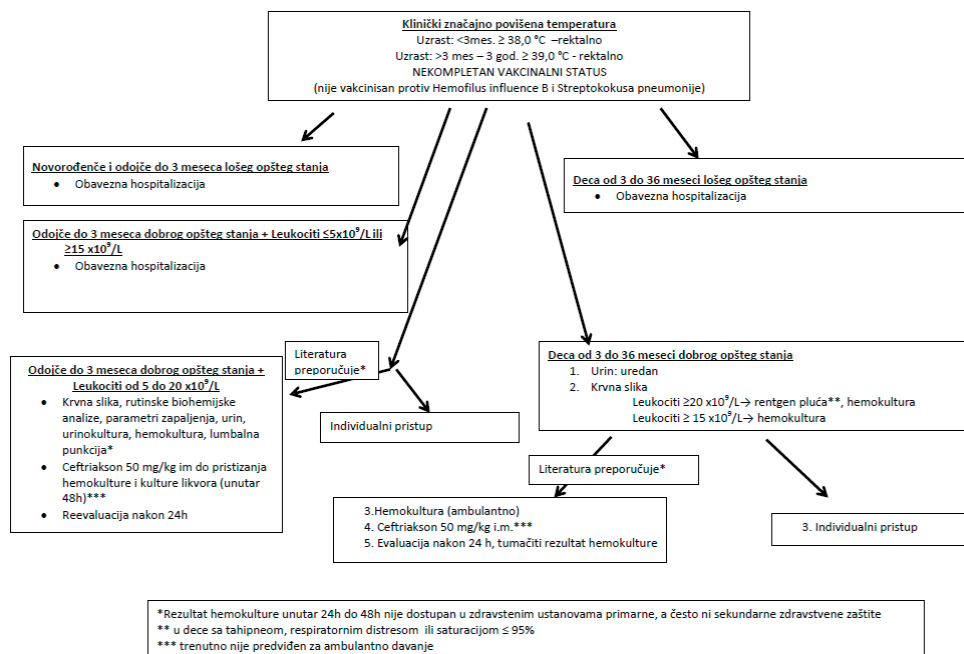
U zapadnoevropskim zemljama i SAD-u značajno je smanjena incidenca pneumokokne bakterijemije zahvaljujući agresivnoj kampanji obavezne vakcinacije, te se u dece koja imaju povišenu temperaturu bez fokusa infekcije preporučuje samo praćenje, bez dodatne laboratorijske dijagnostike osim pregleda urina u ženske dece mlađe od dve godine i dečaka mlađih od godinu dana. U febrilne dece koja nisu kompletno vakcinisana preporučuje se analiza krvne slike i urina. U dece koja imaju preko 20000 leukocita uz neki od respiratornih simptoma treba uraditi radiografiju pluća, a u dece sa preko 15000 savetuje se uzimanje hemokulture i empirijska primena antibiotika (ceftriakson) do pristizanja rezultata.<sup>4</sup>

Iako konjugovana pneumokokna vakcina sadrži antigene sedam najčešćih serotipova koji uzrokuju invazivnu bolest, postoji oko 90 serotipova pneumokoka koji su sposobni da izazovu oboljenje u humanoj populaciji. Kontinuirani nadzor je neophodan kako bi se osiguralo da serotipovi koji nisu obuhvaćeni vakcinom ne povećaju svoju incidencu kao uzročnici bolesti. Treba takođe notirati da ne postoji klinički algoritam koji može da identifikuje sve pacijente sa meningokoknom infekcijom. Obzirom da se u ustanovama primarne zdravstvene zaštite ne može obezbediti uzimanje analiza hemokulture i kulture likvora kao ni primena ceftriaksona u ambulantnim uslovima neophodno je kod ove dece individualno sprovesti ispitivanje i lečenje (slika1).<sup>4</sup>

**Prim. autora:** Ovo do sada izloženo je ono što savremena medicina preporučuje kao sigurno i odgovarajuće. Međutim, svaka klinička situacija se ne može uvek predvideti protokolima i vodičima dobre kliničke prakse. Oni ne zamenjuju potrebu za slobodnim kliničkim rasuđivanjem u svakom konkretnom slučaju.



## Prilog 1.



Slika 1. Algoritam postupka sa febrilnom decom uzrasta do 36 meseci

## Literatura:

1. Jovanović N, Janić D, Dokmanović L, Lazić J, Rodić P. Febrilno dete Dijagnostičko – terapijski pristup. Opšta medicina 2005;11(3-4):212-5.
2. Baker MD. Evaluation and management of infant with fever. Pediatr Clin North Am 1999;46(6):1061-72.
3. Finkelstein JA, Christiansen CL, Platt R. Fever in pediatric primary care: occurrence, management, and outcomes. Pediatrics 2000;105:260-6.
4. Allen CH. Fever without a source in children 3 to 36 months of age [Internet]. 2013 [updated 2012 Jun 25; cited 2013 May 29]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/fever-without-a-source-in-children-3-to-36-months-of-age?source=search\\_result&search=fever+infant&selectedTitle=2%7E150](http://www.uptodate.com/contents/fever-without-a-source-in-children-3-to-36-months-of-age?source=search_result&search=fever+infant&selectedTitle=2%7E150).
5. Lee GM, Fleisher GR, Harper MB. Management of febrile children in the age of the conjugate pneumococcal vaccine: a cost-effectiveness analysis. Pediatrics.2001 Oct;108(4):835-44.
6. Nathan WM. Pediatric fever. In: Marx JA, Hockberger RS, Walls RM, Adams JG, Barson WG, editors. Marx: Rosen's emergency medicine. 7th ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2009. p. 2094-102.
7. Smitherman HF, Macias CG. Definition and etiology of fever in neonates and infants (less than three months of age) [Internet]. 2013 [updated 2012 Jun 28; cited 2013 May 29]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/definition-and-etiology-of-fever-in-neo>



- nates-and-infants-less-than-three-months-of-ge?source=search\_result&search=fever+infant&selectedTitle=8%7E150
8. Ashkenazi S, Samra Z, Konisberger H, Drucker MM, Leibovici L. Factors associated with increased risk in inappropriate empiric antibiotic treatment of childhood bacteraemia. *Eur J Pediatr.* 1996 Jul;155(7):545-50.
  9. Smitherman HF, Macias CG. Evaluation and management of fever in the neonate and young infant (less than three months of age) [Internet]. 2013 [updated 2012 Aug 21; cited 2013 May 29]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-fever-in-the-neonate-and-young-infant-less-than-three-months-of-age?source=search\\_result&search=fever+infant&selectedTitle=3%7E150](http://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-fever-in-the-neonate-and-young-infant-less-than-three-months-of-age?source=search_result&search=fever+infant&selectedTitle=3%7E150)
  10. Smitherman HF, Macias CG. Strategies for the evaluation of fever in neonates and infants (less than three months of age) [Internet]. 2013 [updated 2010 Mar 16; cited 2013 May 29]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/strategies-for-the-evaluation-of-fever-in-neonates-and-infants-less-than-three-months-of-age?source=search\\_result&search=fever+infant&selectedTitle=6%7E150](http://www.uptodate.com/contents/strategies-for-the-evaluation-of-fever-in-neonates-and-infants-less-than-three-months-of-age?source=search_result&search=fever+infant&selectedTitle=6%7E150)