

¿Existen bases para el uso de la proteína C reactiva en la detección de infecciones bacterianas en niños?

Patricio Herrera L, Gaston Duffau T.

Usefulness of C-reactive protein for the diagnosis of bacterial infections in children. A review

Although C-Reactive protein (CRP) was described more than 70 years ago and it still is commonly used in practice, studies exploring its usefulness persist while some propose its replacement by other inflammatory acute-phase mediators. The aim of this clinical review is to answer the question if CRP measurement warrant clinical decisions for febrile children because it discriminates between bacterial from non bacterial etiologies. We made a systematic search by means of MEDLINE, SciELO and LILACS with the following MESH terms: "C-reactive protein", "bacterial", "infection", "children", "diagnosis" or "detection", besides the Haynes selector for articles on diagnosis, between 1950 and 2004. Selection data extraction and critical appraisal were independently made by the two authors, following standard criteria. We selected 7 primary articles, 3 clinical reviews and two randomized clinical trials. There was no disagreement between reviewers. Only one of the clinical reviews followed standard guidelines; two reviews concluded that no isolated CRP values would warrant to make decisions on starting or withholding antimicrobial therapy in febrile children. All primary articles showed methodological flaws in basic validity criteria. Both randomized clinical trials showed that CRP results did not change either doctor's decisions about antimicrobial prescriptions nor the studied patients' prognosis. We did not find evidences that could warrant the use of CRP for the defined problem in Pediatrics. Main problems affecting validity of studies on CRP as diagnostic resource are the lack of laboratory methods uniformity –including the gold standard make up– the heterogeneity of cut off points, clinical spectrum inappropriateness of study groups as well as the resulting diversity of the fixed indexes values. Moreover, no validation of this test in children population has been made so far (Rev Méd Chile 2005; 133: 541-6).

(Key Words: Anti-bacterial agents; Bacterial infections; C-reactive protein; Child)

Recibido el 27 de julio, 2004. Aceptado en versión corregida el 1 de marzo, 2005.
Facultad de Medicina, Universidad de Chile Campus Norte. Unidad de Monitoreo Clínico Epidemiológico (UMCEP), Hospital de Niños Roberto del Río. Santiago de Chile.

Aunque la proteína C reactiva (PCR) fue descrita hace más de 70 años y su uso está ampliamente difundido, se siguen publicando artículos que exploran su utilidad, mientras otros proponen

reemplazarla por otros mediadores de respuesta inflamatoria aguda¹. Esta prueba ha sido usada en numerosos tipos de pacientes, a menudo restringidos a determinadas entidades nosológicas (neumonía, meningitis, etc.) e incluso incorporada a esquemas complejos de diagnóstico (puntajes o escores)². En la práctica pediátrica general, su mayor importancia residiría en su comportamiento predictor en niveles

Correspondencia a: Dr. Patricio Herrera L. Cerro Juncal 117, Las Condes. Santiago. CP: 6782165.
E-mail: pherrera@vtr.net; umcep@hrrio.cl

primarios y de urgencia, en particular en aquellos pacientes generalmente menores de dos años en los cuales el problema a resolver es determinar si la causa de un síndrome febril es bacteriana o no, en ausencia de infecciones focales clínicamente identificables. La respuesta a esta interrogante contribuye, a su vez, a tomar la decisión de usar o no antibióticos y otras medidas, como la de hospitalizar, respecto a pacientes en los que estas decisiones pueden resultar críticamente urgentes e incidir en los costos de su atención.

La Unidad de Monitoreo Clínico-Epidemiológico del Hospital Roberto del Río recibió recientemente, de la Subdirección Médica del establecimiento, la solicitud de informar sobre la utilidad de determinar la proteína C reactiva (PCR) en la práctica clínica pediátrica a nivel del hospital. Aunque el asunto se puede transformar en varias preguntas que pueden dar lugar a otras tantas búsquedas bibliográficas, según áreas pediátricas específicas (ciertas especialidades, cirugía) se precisó, como necesidad, responder a la pregunta:

“¿Sirven los valores de PCR para diferenciar infecciones bacterianas de virales (o no bacterianas) en pacientes pediátricos febriles, sin foco aparente que explique su fiebre, en nuestro medio? Es de hacer notar que, en esta primera etapa, hemos entendido el problema como el que se presenta en la práctica de la Pediatría General, dejando para futuros análisis lo relacionado con propuestas de su uso en asuntos más específicos como son los de las especialidades pediátricas.

Por razones de extensión del tema se contempló, también, que un estudio de la utilidad de la PCR en este contexto, se refiriese al análisis de un recurso a usar en situaciones de morbilidad potencialmente grave, en etapa aguda y con el objetivo de tomar decisiones rápidas, lo que es particularmente válido para el nivel de atención de urgencia y en ciertos pacientes hospitalizados.

El objeto de la presente revisión clínica fue buscar respuesta a la pregunta: “¿permiten los valores de la determinación de PCR tomar decisiones clínicas en niños con síndromes febriles agudos sin signos focales, porque permite descartar infecciones bacterianas y así diferenciarlas de otras, cuando el síndrome plantea esta posibilidad?”.

MÉTODO

Por la forma en que se nos presentó el problema clínico, iniciamos este estudio con la búsqueda de

revisiones clínicas sobre el tema. Como se comenta más abajo, resolvimos hacer una revisión formal, que correspondiera al período entre enero de 1969 (fecha del primer artículo en niños) y la fecha de la solicitud (marzo de 2004).

Los artículos primarios se identificaron por una revisión de la literatura en que se estipuló, como criterios de inclusión, que los artículos se refirieran a población pediátrica, tuvieran resumen en inglés, que correspondieran –por lo menos– a estudios fase III, lo que implica haber usado métodos cuantitativos de medición de la PCR y que se pudiera deducir, por consiguiente, una tabla de 2x2, lo que implica la inclusión de un punto de corte de los valores de PCR, valores de sensibilidad, especificidad y prevalencia de la enfermedad a estudiar con esta prueba, con la posibilidad de examinar tres requisitos básicos de validez, aceptados por la comunidad científica como estándar clínico³⁻⁵ a saber: a) contar con un patrón de comparación o *gold standard* (GS) aceptable, b) haberse realizado una comparación independiente y ciega de los resultados de la prueba o test diagnósticos con los del GS, y c), incluir en los grupos en comparación casos representativos de un espectro razonablemente amplio de ambos tipos de pacientes (verdaderamente portadores de la enfermedad y portadores de síndromes que razonablemente pueden hacer sospecharla, sin serlo). Además, que describieran sus resultados en tablas de contingencia y los índices fijos correspondientes o aportaran información suficiente para calcularlos.

Para la búsqueda de artículos primarios se revisaron las bases de datos MEDLINE, SciELO y LILACS.

La estrategia de búsqueda fue comenzar con el término MESH “C-reactive protein”, para luego ir aumentando su especificidad introduciendo los términos “bacterial”, “infection”, “diagnosis” “detection”, usando “AND” y, cuando nos pareció necesario aumentar la sensibilidad, usando “OR” (MEDLINE). Además, se utilizó el propuesto por Haynes⁶ para búsquedas sobre “diagnóstico”, que aparece en “Clinical Queries” de PubMed⁷.

Para el análisis de los artículos seleccionados, se usó un formulario *ad-hoc* con modificaciones de las recomendaciones estándares, complementadas con las específicamente propuestas para la publicación de pruebas diagnósticas³⁻⁵.

Los artículos fueron seleccionados y analizados en forma independiente por los dos autores, que resolvieron las discrepancias por común acuerdo.

RESULTADOS

En la fase inicial se identificó tres artículos de revisión: el estudio de Da Silva et al⁸ que, aunque sigue con rigor las sugerencias de Mulrow^{9,10}, tiene contradicciones entre el texto y el resumen que pueden resolverse a base de este último. Concluyen que: *“Los clínicos que enfrentan un neonato sospechoso de sepsis no pueden confiar en PCR o conteo de leucocitos solos para tomar decisiones, dado que los resultados dependen significativamente de los métodos de medición usados y la población en estudio”*.

Este estudio aporta, sin embargo, información importante sobre los puntos de corte, los tamaños muestrales y los métodos. La segunda revisión corresponde a Jaye et al¹¹, es posterior a la de Da Silva et al, pero asistemática, del tipo “narrativo”. Concluyen que: *“No hay justificación para emplear valores aislados de PCR, sean normales o alterados, como fundamento para decidir iniciar o suspender tratamientos antibióticos”*. Estas revisiones fueron consideradas insuficientes para los objetivos expresados. La tercera, de Gendrel y Bohuon¹², también asistemática, está dirigida a resaltar la superioridad de la procalcitonina sobre la PCR y otros “marcadores de infección”. Estos autores, con largo trayecto en el estudio de PCR, la consideran: *“un excelente marcador, pero con baja especificidad que induce uso excesivo de antibióticos”*.

Los resultados de la búsqueda de artículos primarios aparecen en la Tabla 1.

Desde el punto de vista del cumplimiento de las exigencias estándares para considerar válido un artículo sobre pruebas diagnósticas³⁻⁵, es ne-

cesario establecer que no encontramos ninguno sobre el uso clínico de la PCR en morbilidad aguda pediátrica, que los satisficiera. Es más, no apareció ninguno que correspondiera a fase III. Sólo dos correspondieron a la fase IV (ensayos controlados)^{13,14}, en medicina general. Ambos concluyen que el uso u omisión de PCR no modifica la decisión de los médicos de usar o no antibióticos ni el pronóstico de los pacientes.

De veinte artículos identificados como posible fuente de información más confiable, se seleccionaron siete que ofrecían aportar evidencias válidas por cumplir, al menos en parte, con los criterios establecidos¹⁵⁻²¹. El resto no comparaba dos grupos, incluía la PCR como elemento de *score* clínico, se referían a aspectos puntuales de especialidades pediátricas, tenían relación con patologías no atinentes a nuestra realidad o eran comentarios, editoriales o revisiones informales (“tutorials”).

Algunos aspectos relevantes, producto del análisis de los artículos elegidos para la revisión, aparecen en la Tabla 2.

DISCUSIÓN

La PCR apareció en la literatura de nuestra primera búsqueda en 1950²², aunque fue descubierta en 1930²³. En el curso de estos 54 años, su uso ha ido incorporándose a la práctica en cantidad y diversidad de situaciones clínicas creciente. Sin embargo, aún se busca argumentos para demostrar su utilidad.

La masa de estudios sobre PCR adolece de apartarse, en uno o más de los siguientes aspectos

Tabla 1

Términos y estrategia de búsqueda	Período	MEDLINE	SciELO	LILACS
C-reactive protein [MESH]	(1950-Feb 2004)	12.851		174
AND Bacterial	(1969-Feb 2004)	1.529	8	19
AND Infection	(1969-Feb 2004)	965		
AND (Diagnosis OR Detection)	(1969-Feb 2004)	729	0	0
AND children	(1969-Feb 2004)	216	14	2
Filtros:				
Title/Abstract	(1997-Feb 2004)	116		
Title	(1999-Feb 2004)	20	0	
Clinical Trials	Feb 2004	2		
Clinical Queries: “Diagnosis”	Feb 2004	0		

Tabla 2. Algunos aspectos relevantes de los artículos revisados

Autor	Año	Cita N°	Método	Casos n	no casos n	Punto de corte	SE	SP
Gendrel D et al.	1999	15	n/c	124	236	20 mg/dl ^a	0,86	0,73
Toikka P et al.	2000	16	Inmunoturbidimetría	69	94	80 mg/dl ^b	0,31	0,80
Gervais A et al.	2001	17	Inmunométrico R*	34	20	40 mg/dl ^c	0,68	0,55
Pulliam PN et al.	2001	18	Turbidimetría	14	63	7 mg/dl	0,79	0,71
Isaacman DJ et al.	2002	19	Inmunoensayo	29	227	2 mg/dl	0,63	0,81
Galetto-Lacour et al.	2003	20	Inmunométrico R*	29	70	40 mg/dl ^d	0,79	0,79
Prat et al.	2003	21	Turbidimetría	31	54	65 mg/dl ^e	0,92	0,72

R* = Rápida. ^aPuntos de corte usados: 10, 20, 40 mg/dl. ^bPuntos de corte usados: 80 mg/dl, SE=0,59, SP=0,88. Usando 150 mg/dl: SE=0,31, SP=0,83. ^cPielonefritis vs Cistitis. ^dPuntos de corte usados: 40, 100 mg/dl. ^eManipulación del GS e incluye un grupo control normal (¿). SE=Sensibilidad. SP=Especificidad.

metodológicos y de presentación de los estudios, de los estándares actuales que rigen estas publicaciones^{24,25}: a) Heterogeneidad de los patrones de oro o GS que los autores estiman válidos, pero que difieren casi sistemáticamente de un autor a otro. b) No hay una serie en la que esté representado el total del espectro posible de niños con fiebre sin foco según se anota en la introducción. c) Aparece heterogeneidad de métodos de medición de este mediador, explicable por el lapso analizado. d) El frecuentemente escaso tamaño del número de pacientes –particularmente en la columna de los “casos” (a+c en la tabla de resultados)– acarrea limitaciones al intento de lograr estimaciones válidas de los índices fijos de la prueba, sobre todo por su imprecisión. Si se agrega a esto e) la gran variedad de puntos de corte y al arbitrio de cada autor o grupo de autores, aún en una misma línea de investigación, se puede entender que no se ha respetado lo que Sackett y Haynes llaman “la arquitectura de la investigación en pruebas diagnósticas”²⁶, en que uno de los factores de invalidez en este proceso es la autonomía con que los autores establecen puntos de corte según sus conveniencias. Esto podría explicarse por el largo proceso de búsqueda de utilidad de la PCR, al margen de la visión actual del método²⁶, lo que se puede plantear por el hallazgo, en la revisión, de series de casos que sugieren defectos en las fases I y II en la historia de esta prueba diagnóstica, que inciden gravemente en los resultados revisados.

La revisión *post hoc* de puntos de corte (una o más veces), tal vez aceptable en estudios de fase II, no es admisible en fase III, ya que implica

revisión de los resultados de la prueba y del GS, manipulación expresamente vedada en estudios en fase III por la multiplicidad y gravedad de los sesgos que determina^{26,27}.

Planteada como “marcador para diferenciar la infección bacteriana de la viral”, frecuentemente se desconoce el hecho que en infecciones por adenovirus, la PCR puede estar elevada muy por encima de los puntos de corte usados^{28,29} y que en infecciones bacterianas graves, en particular por *Streptococcus pneumoniae*, puede tener baja sensibilidad³⁰⁻³².

Otras restricciones serias las plantea el excluir los casos con determinación diagnóstica “negativa” (falla del GS), el incluir y excluir, alternativamente, agentes como el *Mycoplasma pneumoniae* para modificar la eficiencia de la prueba, el recurrir a la elaboración de curvas ROC sin justificación (porque, por ejemplo, no comparan áreas cuando se contrasta la PCR con otras pruebas) que no sea modificar una y otra vez el punto de corte. La curva ROC, generalmente una figura, no permite deducir los valores de un elemento exigible pero muy frecuentemente ausente: la tabla de 2 x 2.

Un aspecto con significación metodológica y ética lo constituye la falta de hipótesis explícita correcta e inequívocamente planteada en estos estudios, o bien, errores en su formulación³³. La hipótesis, estipulada *a priori*, debe prever la sensibilidad o especificidad esperadas en función de cierto objetivo de utilidad clínica (confirmar o descartar) lo que, ineludiblemente, lleva a especificar un punto de corte *a priori* (proveniente de estudios de fase II o III) que separe los valores anormales de los “normales” de uno y otro

grupo en comparación. En la literatura revisada, esto se hace generalmente después, con los resultados ya conocidos. Este inconveniente, que pudo aceptarse en etapas precoces del análisis de esta prueba, no se justifica a estas alturas de su uso. En otras palabras, no hay evidencias de que se haya alcanzado la fase III, que ameritaría una hipótesis y un punto de corte ya establecido en los, al parecer, innumerables estudios de fase II.

Esta gran variabilidad, en particular la de GS y de puntos de corte hace imposible tratar los resultados como un conjunto de tablas de 2x2 susceptibles de someter a un análisis de homogeneidad como podría haberse planteado si el material fuese susceptible de un metaanálisis.

El carácter de no reproducible de la prueba, queda en evidencia por la amplia gama de puntos de corte y la variabilidad de los índices fijos obtenidos debido, entre otros factores, a que los diversos marcadores de infección como éste, son usados de manera diferente, por diversos grupos de especialistas y en diversos países^{11,12}.

No existen, en los estudios analizados, evidencias de sensibilidad o especificidad 100%. Esto, en sí, podría no tener mucha trascendencia si fuese absolutamente claro el objetivo con que se hicieron los estudios. Si el objetivo es descartar una infección grave, interesa alta sensibilidad, ya que el valor predictivo negativo podría llegar a valores cercanos a 1, en situaciones en que la prevalencia, en la población de pacientes con el síndrome de infección grave es baja (habitualmente menor de la que presentan los grupos experimentales). Si, por el contrario, el objetivo es confirmar una infección grave, interesa especificidad próxima a 1, de modo que el valor predictivo positivo también lo sea. Esto se da a condición que la prevalencia de la infección grave sea muy elevada, situación en la cual un cierto grado de exceso de antibióticos podría ser inevitable (ciertas unidades de tratamiento intensivo). En la práctica clínica, en presencia de una posible infección

bacteriana grave, parece más serio un falso negativo que un falso positivo. En ninguno de los trabajos se considera, al proponer la prueba como útil, los rangos de prevalencia del síndrome estudiado en los que la prueba sería útil para uno u otro objetivo (descarte o confirmación). Llama la atención, finalmente, que la PCR aparece comparada como alternativa de otras pruebas pero no hay estudios que busquen usarla en combinación con otros exámenes de laboratorio.

CONCLUSIONES

En conclusión, con estos antecedentes parece posible proponer, para el uso clínico de PCR, que: 1) Pese al largo tiempo en que se ha usado esta prueba diagnóstica, no encontramos evidencias válidas que respalden el uso de PCR en Pediatría, en pacientes agudos febriles en riesgo de infección bacteriana grave, para distinguir la etiología de síndromes bacterianos de no bacterianos (virales) o para decidir iniciar o suspender tratamientos antibacterianos. 2) Sobre todo por el resultado de los estudios encaminados a medir el efecto de usar o no esta prueba diagnóstica, tanto sobre las decisiones médicas como sobre el estado de salud del paciente, se desprende el principio siempre vigente que la información proporcionada, para dilucidar el problema para el que se usa la PCR, de hecho proviene de la elaboración de la historia y el examen clínicos, además de ser exigible, en el nivel del médico a cargo del paciente, una noción de la prevalencia de las causas del problema para el que utiliza la prueba. 3) Al leer literatura de este tipo es indispensable introducir, para su correcta comprensión, una noción de las prevalencias determinadas por características del paciente y el medio del que proviene para la proposición diagnóstica y las decisiones subsiguientes. 4) Parece indispensable cautela y desarrollo de espíritu crítico, ante la eventual propuesta de nuevas pruebas diagnósticas en general y para el problema clínico analizado, en particular.

REFERENCIAS

1. HATHERHILL M, TIBBY SM, SYKES K, TURNER C, MURDOCH IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999; 81: 417-21.
2. SANTOLAYA ME, ALVAREZ AM, AVILÉS CL, BECKER A, COFRÉ J, ENRÍQUEZ N ET AL. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 678-83.

3. JAESCHKE R, GUYATT GH, SACKETT DL. User's guide to medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test? A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1994; 271: 389-91.
4. SACKETT DL, HAYNES RB, GUYATT GH, TUGWELL P. *Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Practice*. Little Brown & Co. Boston, 2nd Ed. 1991.
5. SACKETT DL, STRAUS SE, RICHARDSON WS, ROSEMBERG W, HAYNES RB. *Evidence Based Medicine*. Churchill Livingstone 2nd Ed. Edinburgh 2000.
6. HAYNES RB, WILCZYNSKI N, MCGIBBON KA, WALKER CJ, SINCLAIR JC. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound studies in. *J Am Med Inform Assoc* 1994; 1: 447-58.
7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query/static/clinical.html>
8. DA SILVA O, OHLSSON A, KENYON C. Accuracy of leucocyte and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. *PIDJ* 1995; 14: 362-6.
9. MULROW CD. The medical review article: State of the science. *Ann Intern Med* 1987; 106: 485-6.
10. COOK DJ, MULROW CD, HAYNES RB. Systematic reviews: Synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med* 1997; 126: 376-80.
11. JAYE DL, WAITES KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *PIDJ* 1997; 16: 735-47.
12. GENDREL D, BOHOUN C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *PIDJ* 2000; 19: 679-87.
13. DIEDERICHSEN HZ, SKAMLIN M, DIEDERICHSEN A, GRINSTED P, ANTONSEN S, PETERSEN P ET AL. Randomized controlled trial of CRP rapid test as a guide to treatment of respiratory infections in general practice. *Scand J Prim Health* 2000; 18: 39-43.
14. DAHLER-ERIKSEN BS, LAURITZEN T, LASSEN JF, LUND ED, BRANDSLUND I. Near-patient test for C-reactive protein in general practice: Assessment of clinical, organizational, and economic outcomes. *Clin Chem* 1999; 45: 478-85.
15. GENDREL D, RAYMOND J, COSTE J, KOULIN F, LORROT M, GUÉRIN S ET AL. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs viral infections. *PIDJ* 1999; 18: 875-81.
16. TOIKKA P, IRJALA K, JUVÉN T, VIRKKI R, MERTSOLA J, LEINONEN M ET AL. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *PIDJ* 2000; 19: 598-602.
17. GERVAIX A, GALETTO-LACOUR A, GUERON T, VADAS L, ZAMORA S, SUTER S ET AL. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid tests for the management of children with urinary tract infection. *PIDJ* 2001; 20: 507-11.
18. PULLIAM PN, ATTIS MW, CRONAN KM. C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics* 2002; 108: 1275-9.
19. ISAACMAN DJ, BURKE BL. Utility of the serum C-reactive protein for detection of occult bacterial infection in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 905-9.
20. GALETTO-LACOUR A, ZAMORA SA, GERVAIX A. Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics* 2003; 112: 1054-60.
21. PRAT C, DOMÍNGUEZ J, RODRIGO C, JIMÉNEZ M, AZUARA M, JIMÉNEZ O ET AL. Procalcitonin, C-reactive protein and leucocyte count in children with lower respiratory tract infection. *PIDJ* 2003; 22: 963-7.
22. HAREUS WP JR, EICHMAN HL, KNOWLTON M. Failure to find C-reactive protein in viral hepatitis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1950; 75: 108-10.
23. TILLET WS, FRANCIS T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52: 561-7.
24. BOSSUYT P, REITSMA JB, BRUNS DE, GATSONIS CA, GLASZIOU PP, IRWIG LM ET AL. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *BMJ* 2003; 326: 41-4.
25. KNOTTNERUS JA, WEEL CV, MURISA JWM. Evaluation of diagnostic procedures. *BMJ* 2002; 324: 477-80.
26. SACKETT DL, HAYNES RB. Evidence base of clinical diagnosis: The architecture of diagnosis research. *BMJ* 2002; 324: 539-41.
27. RANSOHOFF DF, FEINSTEIN AR. Problems of spectrum bias in evaluating the efficacy of diagnostic tests. *NEJM* 1978; 299: 926-30.
28. APPENZELLER C, AMMANN RA, DUPPENTHALER A, GORGIEVSKI-HRISOHO M, ABEI C. Serum C-reactive protein in children with adenovirus infection. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 345-50.
29. CHUANG YY, CHIU CH, WONG KS, HUANG JG, CHANG LY, LIN TY. Severe adenovirus infection in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2003; 36: 37-4.
30. KORPPI M, HEISKANEN-KOSMA T, LEINONEN M. White blood cells, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in pneumococcal pneumonia in children. *Eur Respir J* 1997; 10: 1125-9.
31. HEISKANEN-KOSMA T, KORPPI M. Serum C-reactive protein cannot differentiate bacterial and viral aetiology of community-acquired pneumonia in children in primary healthcare settings. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 399-402.
32. VIRKKI R, JUVEN T, RIKALAINEN H, SVEDSTROM E, MERTSOLA J, RUUSKANEN O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002; 57: 438-41.
33. EMANUEL EJ, WENDLER D, GRADY C. What makes clinical research ethical? *JAMA* 2000; 283: 2701-11.