

FIEBRE

El gran desafío del pediatra

Nieves Carretero Borrás - R2 Pediatría
Tutora: Dra. Concepción Ruipérez
Sección Escolares



Índice



01 Caso clínico

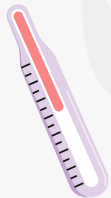
04 Novedades en biomarcadores

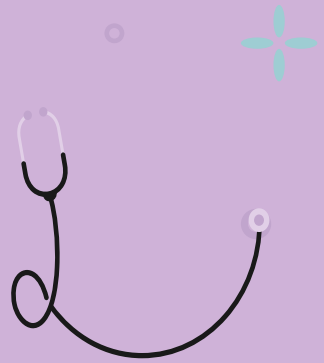
02 ¿Qué es la fiebre?

05 Continuación caso clínico

03 Fiebre de origen desconocido

06 Conclusiones





01

Caso clínico

Caso clínico



Niña de 4 años que acude derivada de atención primaria por **síndrome febril prolongado de 15 días de evolución** y sospecha de enfermedad de Kawasaki

Refieren picos febriles diarios de hasta 40°C, con predominancia tarde-noche y asocia síntomas catarrales leves, odinofagia y dolor abdominal

Antecedentes personales:

- Artralgias con autoinmunidad negativa

Antecedentes familiares:

- Madre con LES y síndrome antifosfolípido con evolución tórpida

EXPLORACIÓN FÍSICA:

- BEG
- Labios resecos, con papilitis lingual
- Hiperémia conjuntival no exudativa
- Exantema maculopapular eritematoso tipo habonoso en tronco
- Adenopatías laterocervicales inflamatorias con una derecha de mayor tamaño



**Servicio de
Pediatria**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Caso clínico

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS (Urgencias)

- **A/S:** GOT 116U/L, GPT 93 U/L, PCR 0.82 mg/dL, PCT 0.17 ng/mL. Hemograma y coagulación básica normal
- **Sedimento de orina:** Densidad 1.013, pH 6. Leucocitos negativos
- **Test estreptococo:** negativo
- **Aspirado nasofaríngeo:** Adenovirus, Rino/enterovirus, Parainfluenza 1



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL TRAS EVALUACIÓN INICIAL

ENFERMEDAD
KAWASAKI

MONONUCLEOSIS
INFECCIOSA

ADENOVIRUS

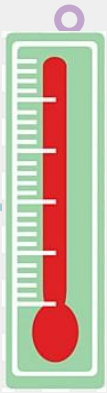
Ingresa para completar estudio y tratamiento



02



¿Qué es la fiebre?



Definición

Elevación anormal de la temperatura corporal que surge como respuesta fisiológica a un estímulo biológico y que está regulada por el sistema nervioso central (hipotálamo)

Valores normales

- **Sitio de medición:** más alta en recto y tímpano (+0,6°C) que la oral. Piel -0,6°C más baja
- **Hora del día:** Valor mínimo temprano por la mañana hasta un valor máximo al final de la tarde



Definición

Elevación anormal de la temperatura corporal que surge como respuesta fisiológica a un estímulo biológico y que está regulada por el sistema nervioso central (hipotálamo)

- Representa **15-25%** de las consultas en servicios de atención primaria y urgencias
- Miedo y malestar familiar
- **Baja prevalencia de infecciones graves**
- Procesos autolimitados
- Si se prolonga puede suponer un gran reto para el pediatra



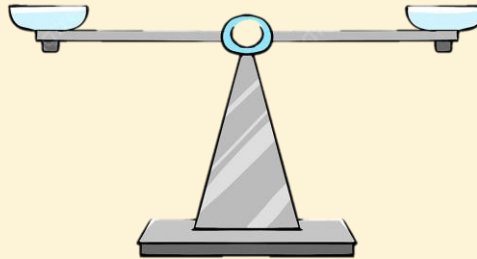
**Servicio de
Pediatria**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Fisiopatología

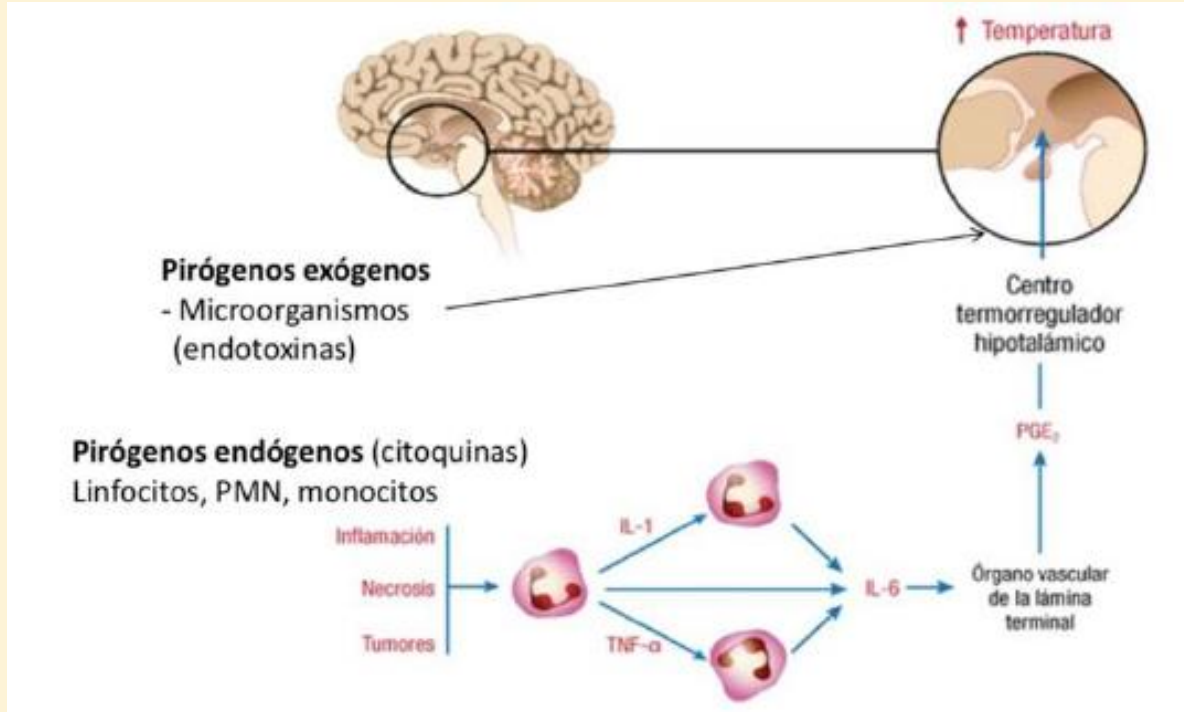
Producción
calor en tejidos

Pérdida de calor
en la periferia



Centro termorregulador del hipotálamo
mantiene la temperatura interna entre
 37° y 38° C

Fisiopatología



Definiciones

Fiebre sin foco

Fiebre <72 horas sin diagnóstico tras anamnes y exploración

Enfermedad prolongada con fiebre

Duración fiebre > de la esperado para el diagnóstico clínico

Fiebre origen desconocido (FOD)

Fiebre de al menos 7 días sin causa conocida tras evaluaciones básicas

Pseudo-FOD

Episodios febriles sucesivos en contexto de infecciones virales de repetición (p.e: guardería)

Fiebre recurrente

Intermitente que se presenta a intervalos irregulares

Fiebre periódica

Episodios frecuentes, mas o menos regulares y estereotipados. Normalidad entre episodios

Definiciones

Fiebre sin foco

Fiebre <72 horas sin diagnóstico tras anamnes y exploración

Pseudo-FOD

Episodios febriles sucesivos en contexto de infecciones virales de repetición (p.e: guardería)

Enfermedad prolongada con fiebre

Duración fiebre > de la esperado para el diagnóstico clínico

Fiebre recurrente

Intermitente que se presenta a intervalos irregulares

Fiebre origen desconocido (FOD)

Fiebre de al menos 7 días sin causa conocida tras evaluaciones básicas

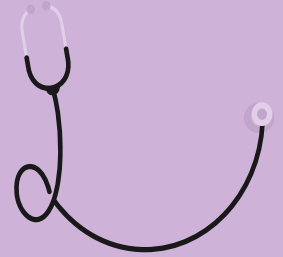
Fiebre periódica

Episodios frecuentes, mas o menos regulares y estereotipados. Normalidad entre episodios





03



Estudio FOD

Etiología

INFECCIOSA

Sinusitis
Toxoplasma
Mycoplasma
Osteomielitis
Leishmaniasis
Fiebre botonosa mediterranea

34-50%

NEOPLÁSICAS

LLA
Linfomas

4,5-17%

INFLAMATORIA

Enfermedad Kawasaki
Artritis ideopatica juvenil
Lupus eritematoso sistémico
Enfermedad inflamatoria intestinal

5-27%

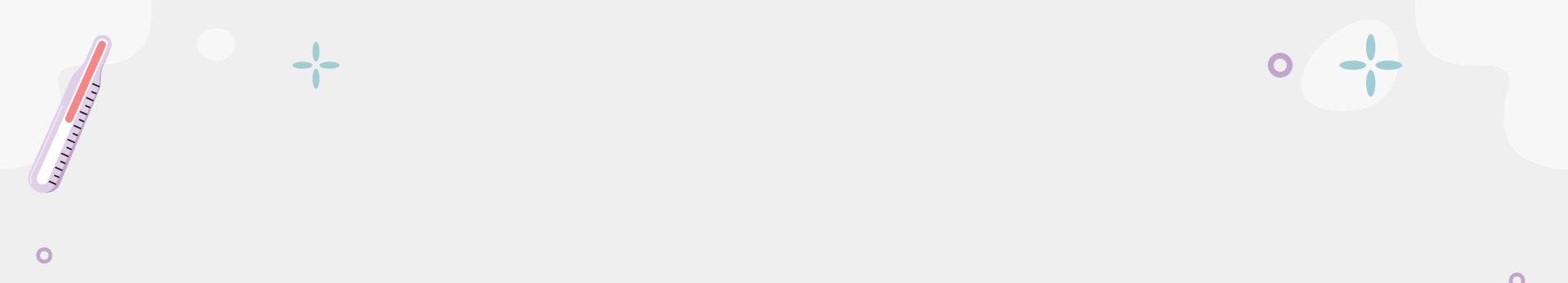
MISCELÁNEA

Fiebre inducida por fármacos
Fiebre facticia



**Servicio de
Pediátría**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



A MAYOR EDAD DEL PACIENTE Y MAYOR DURACIÓN DE LA FIEBRE, MENOR PROBABILIDAD DE PATOLOGÍA INFECCIOSA Y MAYOR DE PATOLOGÍA TUMORAL, CONECTIVOPATÍA Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL



**Servicio de
Pediatria**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Estudio

- En niños con buen estado clínico, sin signos de alarma y con familias colaboradoras se puede realizar de **forma ambulatoria**, sin embargo, si algún dato clínico o analítico es preocupante, realizan pruebas de primer nivel que no esclarecen causa o persiste en el tiempo deben ser hospitalizados para completar estudio
- Antes de embarcarse en el estudio diagnóstico detallado, es fundamental **confirmar la presencia de la fiebre** en un entorno controlado



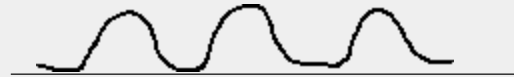
Anamnesis

CARACTERÍSTICAS DE LA FIEBRE: Comienzo, duración, intensidad, patron de presentación

- **Patrón intermitente**: pico febril brusco con recuperación posterior rápida. Se presenta en infecciones bacterianas, tuberculosis y AIJ



- **Patrón remitente**: picos febriles con temperatura basal siempre elevada. En viriasis, endocarditis, linfomas



- **Patrón mantenido**: fiebre persistente con mínimas variaciones. En fiebre tifoidea, brucelosis,...



Anamnesis

- **SINTOMAS ASOCIADOS**: cefaleas, diarrea, vómitos, exantemas, artralgias, dolor abdominal y óseo, astenia, anorexia o pérdida de peso
- **ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES**: raza, consanguinidad, enfermedades previas, toma de fármacos, procesos intercurrentes (vacunación, traumatismos)
- **CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO**: contacto con personas con infecciones activas, exposición a animales, viajes internacionales, consumo de alimentos (lácteos no pasteurizados, carnes mariscos)

Tipo de animal	Enfermedades infecciosas asociadas
Normal	<i>Bartonella henselae</i> , tularemia, <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia lamblia</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Toxocara cati</i> , <i>Echinococcus</i> , <i>Ancylostoma braziliense</i> , leptospirosis, <i>Sporothrix schenckii</i> , <i>Microsporum canis</i>
Perros	Rabia, <i>Brucella</i> , <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Giardia lamblia</i> , <i>Toxocara canis</i> , <i>Ancylostoma caninum</i> , leishmaniosis
Caballos	<i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia lamblia</i> , <i>Clostridioides difficile</i> , <i>Brucella</i> , <i>Rhodococcus equi</i> , <i>Coxiella burnetii</i>
Conejos, roedores	Tularemia, leptospirosis, fiebre por mordedura de rata (<i>Streptobacillus moniliformis</i> y <i>Spirillum minus</i>), rabia, <i>Salmonella</i> , <i>Pasteurella</i>
Reptiles, tortugas	<i>Salmonella</i> , <i>Edwardsiella tarda</i> , <i>Plesiomonas</i>
Pájaros	Psitacosis, criptosporidiosis, histoplasmosis, virus del Nilo Occidental
Ovejas, cabras	<i>Escherichia coli</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Cryptosporidium</i> , brucelosis, fiebre Q (<i>Coxiella</i>), tularemia

Exploración física



Senos paranasales dolorosos

Aftas orales, desviación amigdalina, candidiasis oral (>2a)

Sudoración, exantemas, petequias, acropaquias, picaduras

Adenopatias

Inflamación o deformación articular, alteraciones movilidad o posturas antialgicas



Glasgow, marcha, signos meníngicos, focalidad

Conjuntivas, agudeza visual, fondo de ojo

Soplos o roces cardiacos, ruidos respiratorios

Nódulos o aftas genitales, palpación testicular



**Servicio de
Pediatria**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Pruebas complementarias

1er nivel

LABORATORIO

- Hemograma con fórmula
- Frotis de sangre periférica
- Bioquímica básica (LDH, iones, ácido úrico, albumina y proteínas, PCR, VSG y ferritina)
- Sedimento de orina



MICROBIOLOGÍA

- Hemo/ Uro/Copro cultivo
- Mantoux +/- IGRAs
- Serología: VEB, CMV, Bartonella Henselae, VIH
- Si compatible: estudio de malaria



IMAGEN

- Radiografía tórax (todos)
- Ecografía abdominal



Pruebas complementarias

2º nivel

- Repetir cultivos, ampliar serologías
- Pruebas de imagen no realizadas en primer escalón (TC, ecocardiografía, ecografía abdominal)
- Estudio de autoinmunidad e inmunodeficiencias(ANA, FR, ASLO, complemento, y determinación de inmunoglobulinas).
- Interconsultas según sospecha

3º nivel

- Estudio genético dirigido
- Biopsias ganglionares, estudio de médula ósea, TC de cuerpo entero (se administra mucha radiación y tienen poco rendimiento diagnóstico), RMN total body
- PET-TC

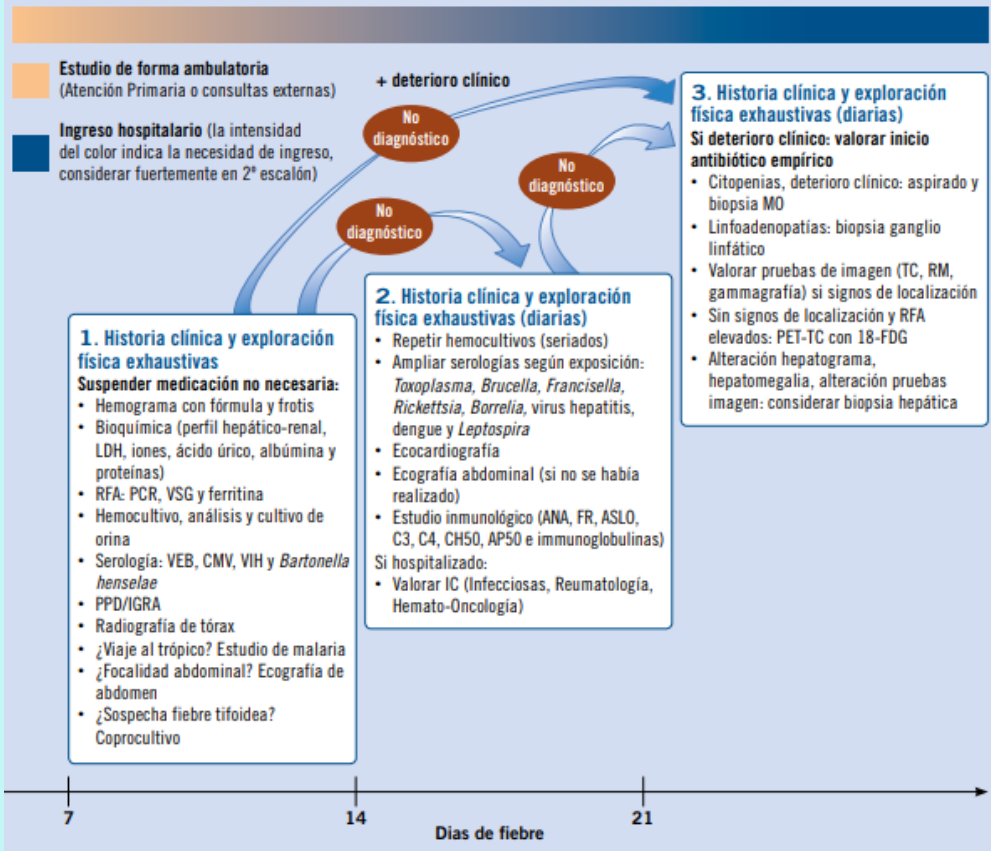
Role of FDG-PET/CT in children with fever of unknown origin

Jordy P Pijl¹, Thomas C Kwee², G E Legger³, Helja J H Peters³, Wineke Armbrust³, E H Schölvinck⁴, Andor W J M Glaudemans²

- Pruebas de imagen no realizadas en primer escalón (TC, ecocardiografía, ecografía

- **Results:** In 53 out of 110 patients (48%), FDG-PET/CT identified a (true positive) cause of fever. Endocarditis (11%), systemic juvenile idiopathic arthritis (5%), and inflammatory bowel disorder (5%) were the most common causes of FUO. In 42 patients (38%), no cause of fever was found on FDG-PET/CT. In 58 out of 110 patients (53%), treatment modifications were made after FDG-PET/CT. FDG-PET/CT achieved a sensitivity of 85.5%, specificity of 79.2%, positive predictive value of 84.1%, and negative predictive value of 80.9%. On multivariate logistic regression, C-reactive protein was positively associated with finding a true positive focus of fever on FDG-PET/CT (OR = 1.01 (95% CI 1.00-1.02) per mg/L increase in CRP), while leukocyte count was negatively associated with finding a true positive focus of fever (OR = 0.91 (95% CI 0.85-0.97) per 10^9 leukocytes/L increase).
- PET-TC

Algoritmo de aproximación diagnóstica escalonada a la fiebre de origen desconocido (FOD)

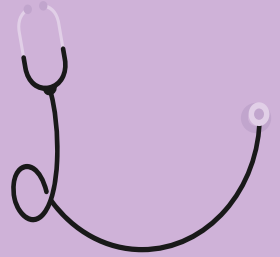


**Servicio de
Pediátría**

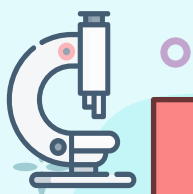
DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



04



Biomarcadores



Proteína C Reactiva

Molécula sintetizada en los hepatocitos como respuesta a la IL-6

Actúa como una **opsonina**

Se une a los microorganismos y a los componentes fosfolipídicos de las células dañadas, activa el complemento y facilita la eliminación por los macrófagos

Aumenta en función de la gravedad de la infección y ayuda a monitorizar respuesta al tratamiento

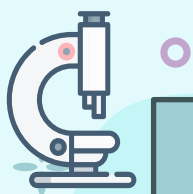
- Se eleva a las 6-8h del inicio de la infección.
- Máximo a las 36-48h

- **Normal:** < 0,5 mg/dL
- **Leve a moderadamente elevada:** 1 - 4 mg/dL.
- **Alta:** 4 - 10 mg/dL..
- **Muy alta:** > 10 mg/dL.

Falsamente disminuida en :

- Insuficiencia hepática (Child-pugh C)
- Dosis altas de corticoides (>1 mg/kg/día)
- inhibidores de la IL-6 (Anti-IL6 siltuximab) o frente al receptor de IL-6 (tocilizumab, sarilumab)





Procalcitonina (PCT)

Péptido de 116aá codificado por el gen de la calcitonina 1

El interferón gamma secretado principalmente en las infecciones víricas atenúa la producción de PCT. Esta característica lo convierte en el marcador más **específico de infección bacteriana**

- Sube 4-6h tras inicio de infección
- Máximo a las 12-18 h

Elevación y eliminación más precoz que PCR

- 0,5 - 2 ng/mL: Sugestivo de infección bacteriana localizada
- 2 - 10 ng/mL: Alta probabilidad de infección bacteriana grave o sepsis
- > 10 ng/mL: Sepsis severa o shock séptico altamente probable

Falsamente disminuida en :

- Infecciones bacterianas localizadas como la amigdalitis, sinusitis, cistitis, abscesos o empiemas
- Infecciones fúngicas por cándida, en aspergilosis y mucormicosis



Presepsina (CD14)

NEW



- Fragmento de la **glucoproteína CD14**
- CD14 es un receptor presente en monocitos y macrófagos que reconoce las estructuras de superficie de las bacterias
- Cuando se une a los antígenos se libera la presepsina a sangre
- Específico de infecciones bacterianas, especialmente las infecciones **por bacilos gram negativos** (infección urinaria o intraabdominal)

Ventajas:

- Aumento en las primeras 2 horas
- Mayor precisión en sepsis producidas por Bacilos Gram negativos
- Más estudiado en neonatos
- Se puede obtener en 20 minutos

- **< 200 pg/mL** → Normal (descarta sepsis)
- **200 - 400 pg/mL** → Posible infección o inflamación leve
- **400 - 1000 pg/mL** → Alta probabilidad de infección bacteriana o sepsis inicial
- **>1000 pg/mL** → Sepsis severa o shock séptico altamente probable



Presepsina (CD14)

NEW



Presepsin for the Diagnosis of Neonatal Early-Onset Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis

2018

Chiara Poggi ¹, Ersilia Lucenteforte ², Davide Petri ², Salvatore De Masi ³, Carlo Dani ^{1 4}

Conclusions and relevance: Results of this systematic review and meta-analysis suggest that presepsin was an accurate biomarker of EOS. Clinical trials are warranted to assess its usefulness and safety to reduce early antibiotic exposure, particularly in preterm newborns.

Presepsin as a diagnostic marker of sepsis in children and adolescents: a short critical update

2023

Lavinia Capossela ¹, Gaia Margiotta ², Serena Ferretti ³, Antonietta Curatola ⁴, Chiara Bertolaso ⁵, Valeria Pansini ⁶, Lorenzo Di Sarno ⁷, Antonio Gatto ⁸

and presepsin risk cut-offs. Conclusions: Presepsin seems to be a new useful marker for early diagnosis of sepsis, even in a pediatric emergency setting. Being a new marker of sepsis, more studies are required to better understand its potential.



Servicio de
Pediatría

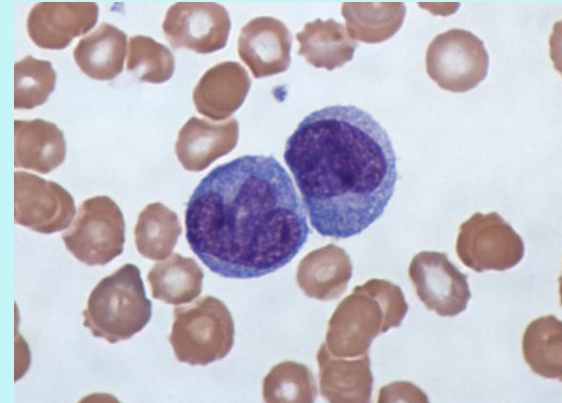
DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

ANCHO DE DISPERSIÓN DE MONOCITOS (MDW)

En la fase inicial de la sepsis, los monocitos aumentan de tamaño en respuesta a señales proinflamatorias desencadenadas por los **PAMPs** (patrones moleculares asociados a patógenos)

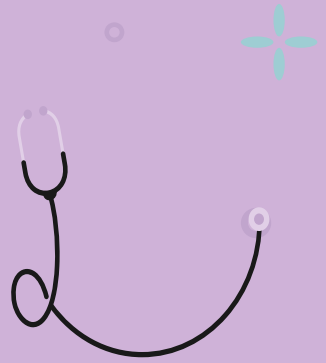
La medición de este parámetro por tanto sería interesante ya que podría identificar de **forma precoz** el desarrollo de sepsis

Se consideran pacientes con riesgo de sepsis los que tengan **más de 20 fL**, y se eleva independientemente de la etiología



**Servicio de
Pediatria**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



04

Continuación caso clínico

Caso clínico

- A su ingreso se realiza anamnesis completa y exhaustiva donde se averigua que además del proceso febril actual, la paciente presenta **cuadros de fiebre de unos 7-8 días de evolución, una vez al mes desde hace dos años (comprobados en SIA)**
- Se atribuyen a procesos virales autolimitados, otitis medias agudas de repetición y otras infecciones comunes para su edad, tratándose en muchas ocasiones con **antibióticos aunque con persistencia de la fiebre** a pesar de estos
- La sintomatología que acompaña a la fiebre en estos cuadros suele ser: **artralgias, odinofagia, adenopatías cervicales y en alguna ocasión aftas orales**



Caso clínico

- **Sangre periférica:** sin alteraciones
- **Bioquímica ordinaria:** Hipertrigliceridemia 184mg/dL conocida. Ferritina normal, hipertransaminasemia leve
- **Coagulación:** presencia de anticoagulante lúpico (por antecedentes familiares)
- **Sedimento orina:** normal
- **Hemocultivo:** negativo
- **Serología:** Positiva para IgM de VEB y Mycoplasma
- **Mantoux y quantiferon:** negativos
- **Ecografía abdomen y radiografía de tórax:** sin hallazgos
- **Calprotectina:** dudoso 118mg/kg
- **Parásitos heces:** negativos

- **Autoinmunidad:** ANA, FR y Amiloide A negativos.
- **Hormonas** en rango normal.
- **Inmunoglobulinas** normales
- **Estudio cardiológico** ante sospecha inicial de Kawasaki: normal
- Interconsultas a Reumatología y a inmunología clínica



Caso clínico

- NO cumple criterios diagnósticos de Enfermedad de Kawasaki, aunque se realiza por precaución el estudio cardiológico que es normal
- Tras la extracción de cultivos y pruebas microbiológicas ante posible patología infecciosa se inicia tratamiento antibiótico con cefotaxima y tras es aislamiento del Mycoplasma se añade azitromicina . Sin embargo, persiste la fiebre
- Ante los antecedentes familiares y la clínica sugestiva se realiza interconsulta a Reumatología
- Se revisa historia clínica y se explora en conjunto y se establece el diagnóstico de sospecha de **SINDROME PFAPA** y se inicia tratamiento corticoideo



Caso clínico



- Tras inicio de corticoides la fiebre cede de manera súbita
- Ante excelente evolución de decide alta a domicilio con tratamiento con colchicina y prednisolona, a la espera de resultados del estudio inmunológico y la genética
- En citas de revisión posteriormente muy buena evolución, con episodio autolimitado de fiebre de 1 día de evolución
- Se trata de **un caso abierto** que se maneja de manera interdisciplinar y del cual no tenemos diagnóstico definitivo

Conclusiones

- La FOD es un proceso poco frecuente en pediatría pero que puede suponer un gran reto tanto para los profesionales como para los pacientes
- Antes de iniciar el estudio de FOD hay que constatar la presencia de la fiebre en un entorno controlado y siendo rigurosos con la medición, siendo útiles los calendarios de fiebre
- A mayoría de estos pacientes si presentan buen estado general y cuentan con familias implicadas se pueden estudiar a nivel ambulatorio en atención primaria. Si el paciente empeora o se necesitan más recursos de los disponibles en atención primaria se deberá ingresar
- A pesar de ser un tópico, en esta entidad la **anamnesis** y la exploración física detallada son esenciales para el diagnóstico, ya que suelen ser pacientes que han pasado por múltiples profesionales
- El algoritmo diagnóstico a seguir debe ser escalonado, personalizado y se debe evitar la iatrogenia lo máximo posible

Bibliografía

- Gavilán-Martín C. Valoración de la fiebre de origen desconocido y fiebre recurrente. En: Alcalá P.J, Villalobos E, Fernandez M. Pediatría Interna Hospitalaria. 1º ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2023. P 15-31
- Castilla-Sanz A, Méndez- Echevarria A. Síndrome febril prolongado. Fiebre de origen desconocido. En: Guerrero-Fdez J, Cartón-Sanchez A, Barreda Bonis A, Menéndez Suso J, Ruíz-Domínguez J. Manual de diagnóstico y terapéutica en pediatría. 6ºed. Madrid; Editorial Médica Panamericana; 2021. P 259-263
- Garcia-Lorenzo M, Melendo-Pérez S, Soler Palacín P. Fiebre de origen desconocido. Pediatr Integral. 2023; XXVII (5): 257-268
- Chow A, Robinson JL. Fever of un-known origin in children: A systematic review. World J Pediatr. 2011; 7:5-10
- Zandstra J, Jongerius I, Kujipers TW. Future Biomarkers for Infection and Inflammation in Febrile Children. Front Immunol. 2021;12: 21-37





FIEBRE

El gran desafío del pediatra

Nieves Carretero Borrás - R2 Pediatría
E-mail: nievescarreteroborras@gmail.com

