

Fiebre de origen desconocido y fiebre prolongada

Jesús Ruiz Contreras ^a Alberto Muñoz Ramos ^b

^a Catedrático de Pediatría. Universidad Complutense de Madrid. ^b MIR-Pediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre [Servicio Madrileño de Salud, Área 11]. Madrid.

Fecha de actualización: 24/01/2022

Cita sugerida: Ruiz Contreras J, Muñoz Ramos A. Fiebre de origen desconocido y fiebre prolongada (v.2/2022). Guía_ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [en línea] [actualizado el 24/01/2022; consultado el dd/mm/aaaa]. Disponible en <http://infodoctor.org/gipi/>

Introducción

La fiebre prolongada es una situación preocupante para los padres del niño y para el médico, ya que induce la sospecha de una enfermedad grave. Sin embargo, en el niño, la mayoría de las veces se debe a enfermedades autolimitadas o curables.

Puntos clave

- La historia clínica (anamnesis y exploración) debe ser detallada, repasando, uno por uno, todos los órganos y sistemas.
- Las pruebas de laboratorio o de imagen casi nunca proporcionarán un diagnóstico en el que no se ha pensado.
- Muchas veces la FOD es una manifestación poco común de una enfermedad común.
- Un diagnóstico diferencial concienzudo y razonado de las enfermedades más probables es mucho más útil que descartar una lista de enfermedades.

Cambios más importantes respecto a la versión anterior: Se completa la información sobre cuadros clínicos causantes de fiebre de origen desconocido y prolongada, estudios complementarios de interés y tratamiento. Se actualiza la bibliografía.

| Definiciones | |
|--|---|
| Enfermedad prolongada con fiebre o desacondicionamiento | Enfermedad en la que la duración de la fiebre excede lo esperado para el diagnóstico clínico: Fiebre que después persiste como febrícula durante unos días o como un problema solo percibido por los padres o el niño. |
| Fiebre de origen | Fiebre de más 8 ≥ días de duración sin causa identificada después de una correcta |

| | |
|---|--|
| desconocido (FOD) - criterios diagnósticos | anamnesis y exploración física. El haber realizado algunas pruebas de laboratorio no es un prerequisite para el diagnóstico de FOD. |
| Fiebre facticia | Fiebre simulada o provocada por el paciente (síndrome de Munchäusen) o por sus padres o cuidadores (síndrome de Munchäusen por poderes) |
| Fiebre periódica | Episodios de una enfermedad en la que la fiebre, que es el síntoma principal, y otros signos y síntomas recurren durante al menos 6 meses, con un patrón similar que se puede predecir, de días o semanas de duración, con intervalos de semanas o meses de normalidad. En general en la fiebre periódica se considera que los intervalos son fijos entre episodios. Esto lo diferencia de la fiebre recurrente, en la que los intervalos no son fijos. |

Cansancio de desacondicionamiento

- Cuadro que sigue a una enfermedad, generalmente una infección viral u otra enfermedad autolimitada, que ha cursado con fiebre y síntomas constitucionales, de la que el niño no parece recuperarse completamente y no retorna a sus actividades normales. Ocurre sobre todo en adolescentes con altas expectativas familiares y personales.
- El niño, generalmente adolescente, tras el cuadro clínico continúa con síntomas inespecíficos: astenia, cansancio y falta de bienestar físico y emocional.
- Esto condiciona una situación de "desacondicionamiento": disminución de la vitalidad, de la actividad física y de la capacidad de acción.
- Conduce a pérdida de la autoestima, miedo a no cumplir las expectativas previstas y prolongación de los síntomas, por temor a que su curación le obligue a reasumir el objetivo de alcanzar las expectativas prefijadas.
- En la **HC** se registran múltiples síntomas vagos e inespecíficos
- En la **EF** no se evidencia ninguna alteración. El niño no pierde sino que puede ganar peso como consecuencia de la falta de actividad.
- En las pruebas de laboratorio no se evidencia ninguna alteración.
- La familia desarrolla un "modus operandi", centrado sobre la enfermedad del adolescente, que llega a alterar toda la dinámica familiar.
- **Diagnóstico:** la clave es el contraste entre la duración y la naturaleza de los síntomas y la ausencia de datos objetivos.
- **Tratamiento** debe dirigirse a conseguir el regreso progresivo al colegio y al resto de actividades, aunque el niño se sienta realmente enfermo.
 - Programación de ejercicio forzado, incrementándolo progresivamente, si es posible con la ayuda de un entrenador.
 - No debe preguntarse al niño "cómo se siente" ni por sus síntomas.
 - Es crucial explicar a los padres la naturaleza del trastorno y asegurarles su buen pronóstico.
 - Puede ser necesaria una intervención psicoterapéutica.

Fiebre de origen desconocido: etiología en niños

| Causa | Frecuencia | Entidades más frecuentes |
|---------------------------|--------------------------------|--|
| Infecciosa | > del 50% (60% bacterianas) | <ul style="list-style-type: none"> Países desarrollados: las infecciones bacterianas más frecuentes son la osteomielitis, la tuberculosis y la bartonelosis (enfermedad por arañazo de gato) En países en vías de desarrollo: brucelosis, la fiebre tifoidea y la tuberculosis |
| Enfermedades del colágeno | 10% | Artritis idiopática juvenil (AIJ) y lupus eritematoso sistémico |
| Enfermedades malignas | 5-6%. | Leucemia, linfoma y neuroblastoma |
| Miscelánea | 10% | |

- En 25-40% de los casos no se alcanza el diagnóstico, pero en casi todos ellos la fiebre finalmente desaparece
- En general, cuanto mayor es la duración de la fiebre menos es la probabilidad de que la causa sea infecciosa

Causas de la FOD en niños

| Infecciones | | | | |
|--|--|--|--|--|
| Bacterias | | Virus | Hongos | Parásitos/protozoos |
| Manifestaciones clínicas | Bacterias | | | |
| Abscesos abdominales Endocarditis Fiebre Q Mastoiditis Osteomielitis Pielonefritis Tularemia | <i>Bacterias HACEK</i> ¹ <i>Bartonella henselae</i> Brucella Chlamydia Leptospira Salmonella | Virus de Epstein-Barr Citomegalovirus Virus hepatotropos VIH Chikungunya Zika Dengue Sars-CoV-2 | Blastomycosis Coccidiomycosis Histoplasmosis | Larva migrans visceral Paludismo Toxoplasmosis Leishmaniasis visceral |

| Causas no infecciosas | | |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Conectivopatías | Enfermedades malignas | Miscelánea |
| Artritis idiopática juvenil (AIJ) | Enfermedad de Hodgkin | Disautonomía familiar |

| | | |
|--|--|---|
| Lupus eritematoso sistémico (LES) Panarteritis nodosa Enfermedad de Kawasaki Otras vasculitis | Leucemia Linfoma no Hodgkin Neuroblastoma Hepatocarcinoma Mixoma auricular | Displasia ectodérmica Enfermedad de Behçet Enfermedad inflamatoria intestinal Fiebre facticia Fiebre medicamentosa Hipertiroidismo Histiocitosis de Langerhans Síndromes hemofagocíticos Sarcoidosis Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. Síndrome inflamatorio sistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (PIMS-TS) |
|--|--|---|

| Manifestaciones clínicas y diagnóstico de algunas enfermedades que causan FOD | | |
|---|---|---|
| Infecciosas | | |
| Enfermedad o agente causal | Manifestaciones clínicas | Diagnóstico y comentarios |
| <i>Bartonella henselae</i> | <ul style="list-style-type: none"> Fiebre prolongada con linfadenitis regional, Microabscesos en hígado y bazo (35%) Manifestaciones oculares (33%) (edema de papila, neuroretinitis y retinitis extramacular) Linfadenopatía abdominal o mediastínica (20%) Menos comunes, osteomielitis multifocal y artritis, o fiebre prolongada sin otros signos Fiebre con un patrón recurrente (50%) | <p>Antecedentes de contacto con gatos jóvenes.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ecografía y tomografía computarizada (TC): lesiones hipodensas en hígado y bazo Serología para <i>Bartonella henselae</i> Reacción en cadena de polimerasa (RCP) para <i>Bartonella</i> |
| Tuberculosis | <ul style="list-style-type: none"> Sobre todo la tuberculosis miliar y otras formas extrapulmonares En los lactantes y niños más pequeños, casi siempre hay antecedentes familiares | <ul style="list-style-type: none"> Mantoux (puede ser negativo) y Quantiferon. TC torácica: mayor sensibilidad que la radiografía de tórax para demostrar el patrón miliar y las adenopatías mediastínicas. Fondo de ojo: tubérculos coroideos Biopsia de hígado y pulmón: granulomas en 80-90% de los casos Biopsia de MO: granulomas en un 50% |
| Endocarditis | <p>Sospechar ante:</p> <ul style="list-style-type: none"> La aparición o modificación de un soplo Bacteriemia persistente a pesar del tratamiento antibiótico Esplenomegalia | <ul style="list-style-type: none"> Hemocultivos Ecocardiografía transtorácica o transesofágica La endocarditis con cultivos negativos puede estar causada por <i>Bartonella henselae</i>, <i>Coxiella burnetii</i> o bacterias HACEK¹ |

| | | |
|-----------------------|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> Hemorragias en "astilla", y conjuntivales Petequias | |
| Fiebre Q | <ul style="list-style-type: none"> Fiebre prolongada con aumento de transaminasas Cefalea, cansancio, mialgias Neumonía: rara en los niños Endocarditis crónica sobre válvula protésica (hemocultivo negativo) Osteomielitis y artritis (raramente) | <ul style="list-style-type: none"> Serología para <i>Coxiella burnetii</i> RCP en sangre o muestras de tejidos |
| Fiebre tifoidea | <ul style="list-style-type: none"> Fiebre Bradicardia relativa Cefalea Estreñimiento Diarrea Dolor abdominal, Máculas rosadas en abdomen (roséola tifoidea) | <ul style="list-style-type: none"> Linfopenia con desviación a la izquierda en adultos, y leucocitosis en los niños Hemocultivos Cultivo de aspirado de MO |
| Brucelosis | Fiebre, sudoración nocturna profusa | <p>Actualmente, es rara en España. Antecedentes de exposición a animales (caprinos, ovinos o bovinos) o ingestión de productos lácteos no pasteurizados.</p> <ul style="list-style-type: none"> Serología para <i>Brucella</i> PCR: baja disponibilidad Cultivo de distintas muestras. Pueden precisar larga incubación |
| Tularemia | <ul style="list-style-type: none"> Fiebre, escalofríos, malestar general, cefalea, molestias gastrointestinales. <p>Otras formas de presentación:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lesión local de entrada más linfadenopatía regional o Linfadenopatía regional sin lesión de entrada Conjuntivitis dolorosa y adenopatía preauricular, postauricular o cervical | <p>Antecedentes de exposición a carcasas de animales muertos (roedores), garrapatas, mosquitos.</p> <ul style="list-style-type: none"> Recuento leucocitario normal, elevado o bajo A veces trombopenia Serología a <i>Francisella tularensis</i> Cultivos: raramente positivos RCP de muestras de tejidos |
| Osteomielitis | <ul style="list-style-type: none"> Fiebre prolongada en lactantes y niños pequeños <p>Cuando la osteomielitis cursa como FOD suele afectar más a huesos planos que a huesos largos</p> | <ul style="list-style-type: none"> Pruebas de imagen: radiografía, gammagrafía con tecnecio o galio y RM² |
| Virus de Epstein-Barr | En < 6 años puede tener presentación atípica | <ul style="list-style-type: none"> Serología específica frente a VEB Puede ser útil la carga viral en sangre |
| Citomegalovirus | Fiebre prolongada con o sin linfadenopatía, esplenomegalia, leucopenia, neutropenia y trombopenia. | <ul style="list-style-type: none"> Serología frente a CMV Cultivo orina para CMV³ RCP en sangre Carga viral en sangre |

| Arbovirus (Dengue, Zika, Chikunguya) | Fiebre acompañada de otros signos o síntomas (cefalea, mialgias, artralgias o artritis, conjuntivitis) Exantema máculopapuloso | Sospechar ante pacientes procedentes de áreas endémicas. • Serología específica frente al virus |
|--|---|---|
| Toxoplasmosis | Fiebre con linfadenopatía cervical | Antecedentes de contacto con gatitos o ingestión de carne poco hecha. • Serología frente a toxoplasma (la IgM puede durar muchos meses; en estos casos el test de afinidad puede ayudar al diagnóstico). |
| Enfermedades no infecciosas | | |
| Enfermedad | Manifestaciones clínicas | Diagnóstico |
| Artritis idiopática juvenil (AIJ) | <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre en picos • Irritabilidad, artralgias • Linfadenopatía • Hepatoesplenomegalia(moderada) • Poliserositis • Exantema evanescente de color asalmonado, que aumenta con la fiebre y desaparece con el descenso térmico | <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico clínico (los test serológicos son negativos) lo que exige descartar otras causas • VSG elevada (generalmente > 60 mm) • Leucocitosis, anemia y trombocitosis (la aparición de trombopenia sugiere evolución a síndrome de activación macrofágica) • Ferritina muy elevada |
| Lupus eritematoso sistémico | <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre prolongada • Afectación del estado general • Cansancio • Artralgias y artritis de pequeñas articulaciones • El exantema malar puede no estar presente o ser muy sutil | <ul style="list-style-type: none"> • Hemograma: anemia, leucopenia y trombocitopenia • VSG elevada, PCR negativa • Orina: proteinuria, hematuria y cilindros en el sedimento • ANA positivos (casi en el 100%), anti-dsDNA, anti-Sm, anti-Ro y anti-RNP <p>La enfermedad se identifica por criterios clínicos.</p> |
| Linfadenitis necrotizante o Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto | <p>En adolescentes (muy raro en menores de 10 años) Fiebre y linfadenopatía unilateral cervical (forma más común) Otras manifestaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exantema • Artritis • Astenia • Otros síntomas constitucionales <p>Curso autolimitado</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Recuento leucocitario normal o leucopenia. • VSG elevada n 2/3 de los pacientes • ANA⁴ • Diagnóstico definitivo: biopsia con aguja fina guiada con ecografía o biopsia ganglionar (necrosis e infiltrado histiocítico) |
| Enfermedad de Kawasaki | Un 10%-15% de los niños, sobre todo los lactantes, tienen formas incompletas, que no cumplen todos los criterios diagnósticos. Los síntomas y signos más frecuentes en estos niños son la fiebre y el exantema. | Sospechar siempre en todo lactante con fiebre, irritabilidad y exantema, aunque no existan otros criterios. Ayudan al diagnóstico: • Irritabilidad |

| | | |
|---|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Piuria estéril • VSG muy elevada • Hipoalbuminemia • Afectación pericárdica • Trombocitosis |
| Histiocitosis de Langerhans | Fiebre, exantema en la mitad de los casos (linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, aumento de transaminasas, diabetes insípida, exoftalmos, diarrea) | <ul style="list-style-type: none"> • Pancitopenia • Lesiones osteolíticas bn • Demostración de células de Langerhans (marcadores S-100, C1a) en ganglios linfáticos u otros órganos) |
| Enfermedad de Crohn | Fiebre, retraso del crecimiento, incluso sin síntomas gastrointestinales. A veces: aftas orales, fístulas rectales, artritis, eritema nodoso. | <ul style="list-style-type: none"> • VSG elevada y PCR elevadas • Hipoalbuminemia • Anemia ferropénica • Sangre oculta en heces • Aumento de calprotectina fecal • Enterografía con RM • TC abdominal • Endoscopia |
| Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (PIMS o MIS-C) | <p>Niños y adolescentes de 0 a 19 años con fiebre desde hace tres días o más</p> <p>Y dos de los criterios siguientes:</p> <p>a) Erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies)</p> <p>b) Hipotensión o shock</p> <p>c) Disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos signos ecocardiográficos o valores elevados de troponina/NT-pro BNP)</p> <p>d) Pruebas de coagulopatía (TP, TTPa alargados o de valores elevados de dímeros D)</p> <p>e) Problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal)</p> <p>Y</p> <p>Valores elevados de marcadores de inflamación</p> <p>Y</p> <p>Ninguna otra causa microbiana evidente de inflamación, incluida la septicemia bacteriana y los síndromes de Shock tóxico estafilocócico o estreptocócico</p> <p>Y</p> <p>Pruebas de COVID-19 (RT-RCP, pruebas antigénicas o serología positivas)</p> <p>O</p> <p>Posible contacto con un caso de COVID en las 4 semanas previas</p> <p>(Criterios diagnósticos OMS)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de VSG, PCR, procalcitonina, ferritina, e IL-6 • Leucocitosis • Linfopenia • Plaquetopenia. • Coagulopatía: D dímero D elevados. <p>Y</p> <p>Pruebas de COVID-19 (RT-RCP, pruebas antigénicas o serología positivas)</p> <p>O</p> <p>Posible contacto con un caso de COVID en las 4 semanas previas</p> |
| Fiebre por fármacos | Fiebre con buen estado general | <ul style="list-style-type: none"> • Leucocitosis con neutrofilia. La |

| | | |
|--|---|---|
| | (característico). A veces exantema maculopapular, urticarial o petequeial. Cualquier tipo de fármaco puede causar esta reacción | eosinofilia no es frecuente (<20%). A veces agranulocitosis <ul style="list-style-type: none"> • VSG y PCR normales o elevadas. • Con frecuencia, aumento de transaminasas y fosfatasa alcalina |
|--|---|---|

| Fiebre facticia | |
|---|---|
| Manifestación del síndrome de Munchäusen en los niños mayores y adolescentes o del síndrome de Munchäusen por poderes en los más pequeños | |
| Datos de sospecha | <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida del patrón habitual de la fiebre (por ejemplo, picos térmicos muy breves, ausencia del incremento vespertino) • Temperaturas altas sin aumento de calor en la piel o sin taquicardia • Ausencia de fiebre si hay un observador presente • Defervescencia de la fiebre sin sudoración • Discrepancia entre las temperaturas tomadas por los padres y el personal sanitario • Las pruebas de laboratorio, incluyendo PCR y VSG, son normales |
| Formas de inducir la fiebre | <ul style="list-style-type: none"> • Manipulación del termómetro • Toma de fármacos • Inyección de fluidos corporales como saliva u otros líquidos contaminados, que producen bacteriemias polimicrobianas inexplicadas e infecciones recurrentes de partes blandas, como celulitis o abscesos subcutáneos |

| ENFOQUE DE LA FOD | |
|--|--|
| Historia Clínica | <ul style="list-style-type: none"> • Minuciosa • Fundamental repetirla en varias ocasiones por si el paciente o el médico hubieran pasado por alto algún detalle significativo |
| Exploración Física | <ul style="list-style-type: none"> • Sistemática y detallada • No olvidar ningún órgano o sistema |
| Pruebas complementarias (laboratorio e imagen) | <ul style="list-style-type: none"> • Guiarse por la historia y los hallazgos de la exploración física más que ser realizadas por protocolo |

Anamnesis

- Patrón y duración de la fiebre. Técnica de medición
- Posibles exposiciones ambientales: dieta, animales domésticos o salvajes, picaduras de artrópodos viajes a zonas endémicas
- Enfermedades previas
- Dispositivos (vías centrales, dispositivos cardíacos, VDVP, etc)
- Consumo de fármacos
- Cirugías previas. Procesos dentarios
- Hábitos sexuales (adolescentes)
- Sintomatología acompañante (interrogatorio por aparatos): afectación del estado general, pérdida de peso, sudoración, exantemas, afectación articular, dolor abdominal etc.
- Persistencia de los síntomas al desaparecer la fiebre (indica enfermedad grave)
- Preguntar por episodios previos (fiebre periódica)
- Historia familiar
- Ambiente epidémico familiar. Antecedente / exposición a SARS-CoV-2

Exploración física

- Minuciosa por órganos y sistemas y repetida cada día (hacer una exploración física durante la fiebre)
- Estado general y somatometría
- Registrar frecuencia cardíaca y relacionar con el grado de la fiebre ⁵
- Soplos cardíacos
- Exantema: enfermedad de Kawasaki, PIMS-TS, enfermedad de Lyme, AIJ, VEB, dengue, zika, chikungunya, endocarditis y erupciones medicamentosas
- Petequias y hemorragias en astillas (endocarditis)
- Palpación de los territorios linfáticos (adenopatía)
- Palpación ósea y movilización articular
- Úlceras y aftas orales: síndrome PFAPA, LES, vasculitis, enfermedad de Crohn y enfermedad de Behçet
- Palpación del cuello: tiroiditis
- Adenopatías: TBC, VEB, *Bartonella*, procesos malignos, Kikuchi-Fujimoto.
- Osteomuscular
- Examen ocular (edema palpebral, uveítis, retinitis, conjuntivitis, hemorragias conjuntivales)
- Sudoración (la falta de sudoración al bajar la fiebre sugiere fiebre facticia)
- Toma de la temperatura corporal ⁶

Pruebas de laboratorio

Primer nivel (indicadas en todos los niños con FOD)

| Prueba | Significado | Entidad |
|-----------|------------------------------|---|
| Hemograma | Leucocitosis con neutrofilia | Infecciones bacterianas, artritis idiopática juvenil, fiebre por fármacos |
| | Neutropenia | Dengue, CMV, VEB; VIH, leucemia |

| | | |
|--|---|---|
| | Linfocitos atípicos | VEB, CMV, otras infecciones virales, enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. |
| | Linfopenia | Brucelosis, malaria, fiebre tifoidea, VIH, LES. |
| | Monocitosis | Tuberculosis |
| | Eosinofilia | Infecciones parasitarias, hongos, neoplasias |
| | Trombocitosis | Artritis idiopática juvenil, Kawasaki, marcador inespecífico de infección |
| | Trombopenia | CMV, VIH, LES |
| | Citopenia de 2 o más series | Leucemia, linfohistiocitosis hemofagocítica, leishmaniasis visceral, LES, SAM (Síndrome de activación macrofágica) |
| Reactantes de fase aguda (VSG, proteína C reactiva y ferritina) | Normalidad de la VSG y la PCR | La normalidad de la VSG y la PCR es compatible con fiebre facticia |
| | Aumento de la VSG y la PCR | Excluye fiebre facticia |
| | | Elevadas en: enfermedades infecciosas e inflamatorias (en el LES la proteína C reactiva no aumenta) Una VSG mayor de 90 mm sugiere enfermedades inflamatorias o reumatológicas, tuberculosis miliar o enfermedades malignas |
| | Ferritina | Aumenta en las infecciones, enfermedades inflamatorias y neoplasias. Un valor mayor de 10.000 µg/mL tiene una sensibilidad y especificidad superiores al 90% para el diagnóstico de hemofagocitosis linfohistiocítica y síndrome de activación macrofágica |
| Perfiles hepáticos y renal LDH | Aumento de transaminasas | Infecciones: CMV, VEB, fiebre Q, brucelosis, fiebre tifoidea, leptospirosis, infecciones por <i>Bartonella</i> |
| Hemocultivos (2 tomas) | Puede ser necesario repetirlos en varias ocasiones | |
| Análisis elemental de orina, sedimento urinario | Leucocituria, bacteriuria y bacterias en el sedimento | Infección urinaria |
| | Hematuria | Endocarditis, leptospirosis, LES |
| Radiografía de tórax | | Neumonía, neumonitis, alteraciones del parénquima pulmonar, adenopatías mediastínicas |
| Mantoux o IGRAS | | |
| Serología para VEB, <i>Bartonella</i> , CMV, VIH, <i>Brucella</i> , toxoplasma, tularemia | La IgM frente a toxoplasma puede durar varios meses por lo que no necesariamente indica infección aguda. En estos casos, el test de afinidad ayuda al | |

| | diagnóstico. | |
|--|---|--|
| <p align="center">Pruebas de segundo nivel</p> <p>Algunas de estas pruebas pueden ser consideraras de primer nivel (se realizan desde el inicio) cuando hay signos de gravedad en el paciente o cuando están indicadas por los hallazgos de la historia o la exploración física</p> | | |
| Prueba | Entidad sospechada/observaciones | |
| Cuantificación de inmunoglobulinas, anticuerpos antinucleares, C3, C4 y CH50 | Enfermedades autoinmunes | |
| TSH, T4 | Hipertiroidismo | |
| Ecografía abdominal | Visualización de abscesos abdominales, hepáticos y esplénicos. Hepatomegalia y esplenomegalia | |
| Ecocardiografía | Sobre todo si sospecha de endocarditis | |
| Frotis de sangre periférica (con cuantificación de parasitemia), test rápidos de detección de antígenos de Plasmodium, RCP para Plasmodium (menos usado en la práctica clínica habitual) | Si antecedentes de viajes a zonas endémicas (en cuadros compatibles es prueba de primer nivel) | |
| Tránsito intestinal, TC con contraste o enterografía con RM | Si hay anemia, retraso del crecimiento y síntomas abdominales | |
| TC torácico | Si se sospechan adenopatías mediastínicas o paratraqueales. Más sensible que la radiografía para detectar tuberculosis miliar y otras enfermedades del parénquima pulmonar | |
| FDG-PET-TC⁷ | Especialmente si la VSG y la PCR están aumentadas Sensibilidad alta para localizar lesiones malignas o infecciosas | |
| Gammagrafía con tecnecio o galio | Tienen gran sensibilidad para detectar lesiones óseas o algunas de partes blandas, pero poca especificidad | |
| Punción/biopsia de MO | Si existen citopenias en sangre periférica ⁹ (sospecha Leishmaniasis) | |
| Biopsia hepática | Especialmente si hay masas o abscesos | |
| FDG-PET-TC⁷ | Especialmente si la VSG y la PCR están aumentadas Sensibilidad alta para localizar lesiones malignas o infecciosas | |

Fiebre periódica

Definición:

- Episodios en los que la fiebre es el síntoma cardinal (con periodicidad regular)

- Que duran días a semanas
- En los que aparecen otros signos o síntomas que son similares de unos episodios a otros
- En los intervalos, el niño está asintomático
- Durante al menos 6 meses

Las enfermedades que cursan con fiebre periódica son:

- **Síndromes autoinflamatorios** caracterizados por ataques recurrentes de inflamación aguda, causados en general por un trastorno del sistema inmune innato
- El síndrome PFAPA, enfermedad autoinflamatoria sin base genética conocida
- Fiebres periódicas recurrentes de otras causas
- Neutropenia cíclica

Síndromes autoinflamatorios

- El rasgo principal es la autoinflamación, pero puede asociarse a algún tipo de inmunodeficiencia
- El enfoque inicial exige una anamnesis y EF detalladas:
 - Patrón y periodicidad de la fiebre
 - Duración de los episodios
 - Sintomatología acompañante
 - Intervalo entre los mismos
- Algunos de ellos se deben a un trastorno genético bien definido, que puede ser diagnosticado.
- El tratamiento de los episodios agudos ayuda a prevenir las secuelas.

Hay múltiples síndromes autoinflamatorios, pero los que fundamentalmente afectan al niño son:

- los **desórdenes del inflammasoma de la pirina**
 - fiebre mediterránea familiar
 - síndrome de hiperglobulinemia D
- y la **criopirina**
 - síndrome autoinflamatorio familiar por frío
 - síndrome NOMID/CINCA (neonatal onset multisystemic inflammatory disorder)/Chronic infantile neurological cutaneous articular)
 - síndrome de Muckle-Wells.
- Todos ellos comparten una sintomatología clínica:
 - fiebre
 - artralgias/artritis,
 - exantemas y
 - afectación de otros órganos o sistemas.

Síndromes autoinflamatorios por alteraciones del inflammasoma de la criopirina (gen NLRP3)

| Síndrome | Manifestaciones clínicas | Diagnóstico y defectos genéticos |
|--|--|---|
| Síndrome autoinflamatorio familiar por frío | <p>Suele comenzar en los primeros meses de vida, pero puede hacerlo en la infancia o adolescencia.</p> <p>Episodios de 12-24 horas de duración, que aparecen entre 1-3 horas después de una exposición al frío, y que cursan con fiebre y urticaria.</p> <p>A veces, conjuntivitis, artralgias, y rigidez articular.</p> | <p>Leucocitosis con neutrofilia, VSG y PCR elevadas.</p> <p>Autosómica dominante y algunas mutaciones espontáneas.</p> <p>Defecto en el gen NLRP3.</p> |
| Síndrome de NOMID/CINCA | <p>En sentido estricto no es una fiebre periódica ya que los síntomas son continuos con exacerbaciones.</p> <p>Comienza en el periodo neonatal o en los primeros meses de vida.</p> <p>Fiebre.</p> <p>Cutáneo: urticaria.</p> <p>Neurológico: cefalea, meningitis aséptica crónica, alteraciones cognitivas o mentales, sordera de inicio temprano.</p> <p>Ocular: papiledema, uveítis, conjuntivitis.</p> <p>Osteoarticular: artralgias, artritis, abombamiento frontal, retraso del crecimiento.</p> <p>A veces, linfadenopatía, hepatomegalia y esplenomegalia.</p> | <p>Inflamación persistente: leucocitosis con neutrofilia, VSG y PCR elevadas. Anemia.</p> <p>Autosómica dominante y algunas mutaciones espontáneas.</p> <p>Defecto en el gen NLRP3.</p> |
| Síndrome de Muckle-Wells | <p>Comienzo: en lactantes, pero a veces en infancia y adolescencia.</p> <p>Episodios recurrentes desencadenados por la exposición al frío.</p> <p>Fiebre, urticaria.</p> <p>A veces artralgias y artritis</p> <p>Sordera de desarrollo tardío (adolescencia).</p> <p>Conjuntivitis.</p> | <p>Leucocitosis con neutrofilia, VSG y PCR elevadas.</p> <p>Autosómica dominante y algunas mutaciones espontáneas.</p> <p>Defecto en el gen NLRP3.</p> |
| Síndromes autoinflamatorios por alteraciones del inflamasoma de la pirina | | |

| | | |
|---|---|--|
| Fiebre mediterránea familiar | <p>Comienzo: Infancia y niñez</p> <p>Episodios febriles recurrentes de 1-3 días de duración, con cronología irregular (frecuencia de los ataques desde semanas a meses), acompañados de poliserositis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Peritoneo (90% de los pacientes): dolor abdominal con defensa y rebote, simulando apendicitis • Pleuritis (15-30% de los pacientes) • Pericarditis (raro) • Inflamación de la túnica vaginalis testis: tumefacción testicular dolorosa. <p>Artritis de grandes articulaciones de las extremidades inferiores (50%-75% de los casos). Cutáneo: eritema erisipeloides (7-40% de los pacientes), con tumefacción y calor del dorso del pie o región del tobillo.</p> | <p>Es la fiebre periódica hereditaria más frecuente.</p> <p>Con frecuencia afecta a judíos sefarditas y askenazis, armenios, árabes italianos y turcos.</p> <p>Durante los ataques, aumentan los reactantes de fase aguda como VSG, PCR, fibrinógeno y amiloide y complemento.</p> <p>Autosómico recesivo. Mutaciones en el gen MEFV, localizado en el cromosoma 15.</p> |
| Síndrome de hiperglobuliemia D | <p>Comienzo temprano; la mediana son 6 meses de edad.</p> <p>Episodios febriles recurrentes, cada 2-12 semanas, con escalofríos, linfadenopatía, dolor abdominal intenso, vómitos, diarrea, dolores articulares, artritis, hepatoesplenomegalia y afectación cutánea; máculas eritematosas, pápulas, lesiones urticariales y nódulos.</p> | <p>Es la fiebre recurrente más frecuente después de la FMF.</p> <p>Más frecuente en personas del norte de Europa.</p> <p>Herencia autosómica recesiva.</p> <p>Alteración del gen de la mevalonato-quinasa (MVK 12p24). Leucocitosis y aumento de VSG y PCR. IgD elevada en todos los pacientes excepto en los menores de tres años. IgA elevada en más del 80%.</p> <p>No existe un tratamiento establecido.</p> |
| Otras fiebres recurrentes | | |
| Defectos del receptor del TNF síndrome TRAPS (antigua fiebre de Hibernian) | <p>Ataques recurrentes de fiebre, dolor abdominal, generalmente de más de 5 días de duración.</p> <p>Mialgias migratorias en áreas localizadas (típico) y placas eritematosas migratorias, dolorosas a la palpación, calientes, en las zonas de las mialgias.</p> | <p>Herencia autosómica dominante y mutaciones espontáneas.</p> <p>Alteración del gen TNFRSF1A.</p> |

| | | |
|--|--|--|
| | <p>Ocular: conjuntivitis y edema y dolor periorbitarios.</p> <p>Artritis crónica o intermitente.</p> <p>Serositis (pleura y peritoneo).</p> | |
| <p>Síndrome PFAPA (fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis)</p> | <p>Comienzo: entre los 2-5 años.</p> <p>Episodios febriles de 4-5 días de duración, con temperaturas desde 38,5 hasta 40,5 °C, y escalofríos, que recurren, regularmente, cada 3-6 semanas.</p> <p>Faringoamigdalitis, a menudo con exudados, con cultivos negativos. Adenitis cervical.</p> <p>Aftas orales.</p> <p>A veces dolor abdominal y vómitos.</p> <p>El síndrome se resuelve en 5-10 años.</p> | <p>Hemograma: leucocitosis con neutrofilia y VSG elevada.</p> <p>Esporádica, no hereditaria.</p> |
| <p>Neutropenia cíclica</p> | <p>Comienza antes del año de edad y se caracteriza por:</p> <p>Episodios febriles de 5-7 días de duración, que en más de un 90% de los casos recurren cada 21 días.</p> <p>Úlceras orales, gingivitis, periodontitis, otitis media y sinusitis.</p> <p>Raramente, sepsis por gramnegativos o clostridios.</p> | <p>Herencia autosómica dominante.</p> <p>Mutación del gen de la elastasa de los neutrófilos (ELANE) en el cromosoma 19p13.2.</p> <p>Neutropenia inferior a 200 neutrófilos/mm³ de 3-5 días de duración.</p> <p>A veces la neutropenia ha desaparecido cuando los síntomas clínicos aparecen.¹⁰</p> <p>MO (no necesaria para el diagnóstico).</p> <p>Precursores mieloides precoces presentes con parada en los estadios de promielocitos y mielocitos.</p> |

Tratamiento de la FOD

- No se recomienda inicio de antibioterapia en niños con FOD y buen estado general, por la posible interferencia con el diagnóstico.
- Los corticoides únicamente se recomiendan si existe elevada sospecha de enfermedad inflamatoria o autoinmune, siempre habiendo descartado proceso oncohematológico.

- Se debe retirar toda la medicación que no se considere necesaria.

Pronóstico

El pronóstico de la FOD depende de la enfermedad subyacente, pero, en general, es mucho mejor en niños que en adultos. El pronóstico de los pacientes con FOD en los que no se encuentra la causa es excelente, y en la mayoría de ellos el cuadro se resuelve espontáneamente en 4-5 semanas sin secuelas a largo plazo

Abreviaturas

HC: Historia clínica. **EF:** Exploración física. **CMV:** citomegalovirus. **FDG-PET/TC:** Tomografía por emisión de positrones con 18F-FDG. **FOD:** fiebre de origen desconocido. **LES:** lupus eritematoso diseminado. **MIS-C :** multisystemic inflammatory syndrome in children. **MO:** médula ósea. **NT-ProBNT:** porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B. **PCR:** proteína C Reactiva. **PIMS-TS:** Pediatric inflammatory multisystemic síndrome (síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado al SARS-CoV-2. **RCP:** reacción de la polimerasa en cadena. **RM:** resonancia magnética. **RT-RCP:** Reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real (real time polymerase chain reaction) **TBC:** tuberculosis. **TC:** tomografía computarizada. **TP:** tiempo de protrombina. **TTPa:** Tiempo de protrombina parcial activada. **VEB:** virus de Epstein Barr. **VSG:** Velocidad de sedimentación globular

BIBLIOGRAFÍA

- Antoon JW, Peritz DC, Parsons MR, Skinner AC, Lohr JA. Etiology and Resource Use of Fever of Unknown Origin in Hospitalized Children. 2018;8(3).
- Antoon JW, Potisek NM, Lohr JA. Pediatric Fever of Unknown Origin. *Pediatr Rev* [Internet]. 2015;36(9):380–91. Available from: <http://pedsinreview.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/pir.36-9-380>
- Autoinflammatory Alliance. Gráfico de comparación de síndromes autoinflamatorios enfermedades sistémicas de fiebres periódicas. <https://www.nomidalliance.org/compchart.php>
- Boom Ting Kung, Siavash Mehdizadeh Seraj, Mahdi Zirkachian Zadeh, Chaitanya Rojulpote, Esha Kothekar, Cyrus Ayubcha, et al. An update on the role of 18 F-FDG-PET/CT in major infectious and inflammatory diseases. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2019 Dec 15;9(6):255-273. eCollection 2019.
- Chien LI, Huang FL, Huang CM, Cheng PY. Clinical approach to fever of unknown origin. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017 Dec;50(6):893-898. doi: 10.1016/j.jmii.2015.08.00
- Chow A, Robinson JL. Fever of unknown origin in children: A systematic review. *World J Pediatr*. 2011;7(1):5–10.
- Chusid MJ. Fever of Unknown Origin in Childhood. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2017;64(1):205–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2016.08.014>
- García-Vicente AM, Tello-Galán MJ, Amo-Salas M, Ros-Izquierdo J, Jiménez-Londoño GA, La Rosa Salas B, et al. Do clinical and laboratory variables have any impact on the diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin? *Ann Nucl Med* [Internet]. 2017;0(0):0. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12149-017-1226-8>
- Gutierrez MJ, Lapidus SK. Systemic Autoinflammatory Diseases A Growing Family of

- Disorders of Overlapping Immune Dysfunction. *Rheum Dis Clin N Am* 48 (2021) 371–395
- Jacobs RF, Schutze GE. *Bartonella henselae* as a cause of prolonged fever and fever of unknown origin in children. *Clin Infect Dis*. 1998;26:80–4.
 - Kim Y, Kim K, Kang J, Kim J, Kim Y. Etiology and clinical characteristics of fever of unknown origin in children: a 15-year experience in a single center. 2017;60(3):77–85.
 - Kouijzer IJE, Mulders-Manders CM, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJG. Fever of Unknown Origin: the Value of FDG-PET/CT. *Semin Nucl Med* [Internet]. 2018;48(2):100–7. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.semnucmed.2017.11.004>
 - Landes M, Maor Y, Mercer D, Habot-Wilner Z, Bilavsky E, Chazan B, et al. Cat Scratch Disease Presenting as Fever of Unknown Origin Is a Unique Clinical Syndrome. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 31;71(11):2818–2824. doi: 10.1093/cid/ciz1137.
 - Lemos AP, Rui Domingues R, Catarina Gouveia, Rita de Sousa R, Brito MJ. Atypical bartonellosis in children: What do we know?. *J Pediatr Health Child* 2021 57: 653–658.
 - Poli MC. New autoinflammatory diseases. *Curr Op Pediatr* 2018; 30: 837–47
 - Rigante D, Esposito S. A roadmap for fever of unknown origin in children. *Int J Immunopathol Pharmacol* [Internet]. 2013;26(2):315–26. Available from: <https://doi.org/10.1177/039463201302600205>
 - Schönau V, Vogel K, Englbrecht M, Wacker J, Schmidt D, Manger B, et al. The value of 18F-FDG-PET/CT in identifying the cause of fever of unknown origin (FUO) and inflammation of unknown origin (IUO): data from a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):70–7.
 - Soon GS, Laxer RM. Approach to recurrent fever in childhood. *Can Fam Physic* 2017; 63: 756–762
 - Takeuchi M, Dahabreh2 IJ, Nishashi T, Iwata M, Varghese GM, Terasawa T. Nuclear Imaging for Classic Fever of Unknown Origin: Meta-Analysis. *J Nucl Med* 2016; 57:1913–1919. DOI: 10.2967/jnumed.116.174391.
 - Westra SJ, Karmazyn BK, Alazraki AL, Dempsey ME, Dillman JR, Garber M, et al. ACR Appropriateness Criteria Fever Without Source or Unknown Origin—Child. *J Am Coll Radiol* [Internet]. 2016;13(8):922–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2016.04.028>

Notas aclaratorias

¹ Bacterias HACEK: *Haemophilus* (*Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraprophilus* y *Haemophilus parainfluenzae*), *Aggregatibacter* (antes *Actinobacillus*) *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*.

² La radiografía tiene poca sensibilidad, ya que los cambios son tardíos. La gammagrafía con tecnecio o galio son útiles cuando se quiere descartar este diagnóstico y no hay síntomas de localización, ya que rastrea todos los huesos. Sin embargo, tiene poca especificidad ya que la captación del isótopo puede darse en otras entidades como los tumores. Si hay signos de localización, la prueba más útil es la RM, pero tiene el inconveniente de que en los lactantes tiene que hacerse con anestesia general.

³ El CMV puede cultivarse en la orina de portadores asintomáticos.

⁴ Ha sido sugerido que algunos casos de esta enfermedad evolucionan a LES

⁵ La frecuencia cardíaca aumenta 10 latidos/m por cada 0,6°C de aumento de la temperatura. Puede verse una bradicardia relativa en la fiebre tifoidea, fiebre Q, leptospirosis y dengue

⁶ Siempre en presencia de algún sanitario

⁷ El rendimiento diagnóstico del PET en la FOD está menos estudiados en niños que en adultos, aunque en ambas poblaciones parece ser superior al de la TC y la gammagrafía con tecnecio o galio. Aunque también puede ser útil en el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes e inflamatorias, el mayor rendimiento se obtiene en las enfermedades infecciosas y neoplásicas. Es, por tanto, probable que la capacidad diagnóstica del FDG-PET/TC sea menor en los niños que en los adultos, dado que en estos últimos las neoplasias son una causa mucho más frecuente de FOD que en los niños. Dependiendo de los diferentes, el rendimiento diagnóstico oscila entre el 50 y el 90%. Sin embargo, dada la radiación que esta prueba emite, su uso se debería limitar a los casos en los que no se llega al diagnóstico por otros medios.

⁸ Se realiza cuando hay linfadenopatía persistente. Es una prueba de primer nivel cuando exista alguna adenopatía accesible en un paciente grave o que se deteriora rápidamente.

⁹ El examen de MO es poco útil cuando no hay anormalidades en sangre periférica. Además de la citología e histología, se debe cultivar para bacterias y micobacterias

¹⁰ Para detectar la neutropenia en casos sospechosos, algunos autores recomiendan conteo de neutrófilos 2 veces/semana.

Notas: la *Guía ABE* se actualiza periódicamente (al menos cada 2 años). Los autores y editores recomiendan aplicar estas recomendaciones con sentido crítico en función de la experiencia del médico, de los condicionantes de cada paciente y del entorno asistencial concreto; así mismo se aconseja consultar también otras fuentes para minimizar la probabilidad de errores. Texto dirigido exclusivamente a profesionales.

[✉] Comentarios y sugerencias en: laguiaabe@gmail.com



Con la colaboración de:



[©] Guía_ABE, 2020. ISSN 2174-3568