



CAPÍTULO

1

EL NIÑO FEBRIL

ROSA BOLOGNA Y SANDRA GÓMEZ

INTRODUCCIÓN

La fiebre es una condición en la cual el organismo apela a sus mecanismos de termorregulación y produce un incremento en la temperatura central como manifestación de una respuesta organizada y coordinada frente a la enfermedad u otras formas de agresión.

La hipertermia, por otra parte, es el aumento de la temperatura central y ocurre a pesar de los intentos del organismo de mantenerse en condiciones eutérmicas, por ejemplo, en los golpes de calor, en la hipertermia maligna y en la intoxicación atropínica.

La fiebre es, tal vez, la manifestación más frecuente de enfermedad en los niños y, sin lugar a dudas, una de las más importantes. Es responsable de aproximadamente la tercera parte de las visitas en el consultorio del pediatra y de una proporción aún mayor de consultas en urgencia. Es un síntoma que todo niño experimenta alguna vez, que pocos padres encaran sin preocupación y que el pediatra difícilmente deja de observar en la práctica diaria. Puede ser signo de una enfermedad intrascendente o de una enfermedad grave y mortal.

En el presente capítulo esperamos alcanzar los siguientes objetivos:

- Analizar las definiciones de fiebre de origen desconocido, fiebre recurrente y fiebre periódica.
- Describir las causas más frecuentes que se asocian a estos cuadros.
- Plantear un enfoque práctico para arribar al diagnóstico de base por el camino más directo.



FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO

La fiebre de origen desconocido (FOD) corresponde aproximadamente a un 3% de las admisiones hospitalarias, por lo cual tiene un alto impacto en el sistema de salud.

En el enfoque del paciente es prioritario definir los patrones de fiebre para reconocer el diagnóstico principal y los diagnósticos diferenciales.

A continuación, se brindarán las definiciones de fiebre prolongada y fiebre de origen desconocido:

Fiebre prolongada: enfermedad febril en la cual la duración de la fiebre excede la esperada para el diagnóstico clínico (p. ej., más de diez días para infección respiratoria alta o infección urinaria, y más de tres semanas para una mononucleosis), o una enfermedad en la cual la fiebre fue el principal síntoma, y luego es de bajo grado o imperceptible.

Fiebre de origen desconocido: si bien la definición clásica de FOD refiere a una enfermedad con fiebre mayor de 38,3 °C con una duración de tres semanas como mínimo, a los efectos del manejo en los niños, se considera FOD cuando la duración de la fiebre es mayor de 14 días sin causa aparente después de examen físico repetido y estudios de laboratorio básicos.

FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO



Los estudios revelan que es probable que la fiebre de origen desconocido sea una presentación inusual de una enfermedad común más que una enfermedad rara.

En general, el niño deja de tener fiebre en forma espontánea en un 25-30% de los casos y no puede definirse el diagnóstico. Las enfermedades infecciosas constituyen la primera causa de FOD en pediatría y su incidencia disminuye a medida que aumenta la edad. Existe una relación inversa entre la edad y la probabilidad de infección: cuanto menor es el niño, mayor la probabilidad de que el origen sea infeccioso. A su vez, cuanto más prolongada es la fiebre y mayor es la edad, mayor es la probabilidad de que la etiología sea inflamatoria o tumoral.

THIAGO

Thiago es un niño sano de cinco años de edad, con vacunas completas, que es llevado a la consulta al centro de salud barrial por su madre por fiebre de más de una semana de evolución, sin otros síntomas asociados. La mamá relata haberlo notado “calentito”, pero no pudo constatar temperatura porque no tiene termómetro.

THIAGO (Cont.)

En el examen físico se constata temperatura axilar de 38,5 °C y catarro de vía aérea superior, frecuencia cardíaca de 90 lpm y frecuencia respiratoria de 16/minuto.

El pediatra le explica la importancia de registrar la temperatura con termómetro y se le dan pautas de alarma para consulta urgente.

Tres días después, Thiago es llevado nuevamente a la consulta debido a que persiste febril y se agregó decaimiento y pérdida de apetito. El niño no presenta signos orientadores de diagnóstico etiológico en el examen físico. Niega antecedentes de viajes o consumo de alimentos no pasteurizados. En su casa tienen gatos y perros como mascotas. No refiere contacto con tosedores crónicos.

lpm, latidos por minuto.

Etiología

Las limitaciones para la comprensión de las diferentes etiologías de las series pediátricas referidas a FOD es que incluyen un número pequeño de pacientes, hay diferencias en la metodología de estudio, año y lugar de estudio.

Una revisión sistemática de 18 estudios pediátricos con 1638 niños detectó que, en el 51% de los casos, la etiología fue infecciosa, en el 6%, neoplasias; en el 9%, enfermedades autoinmunitarias o autoinflamatorias, no infecciosas en el 11% y en un 23% no pudo definirse el diagnóstico (**cuadro 1-1**).

Las infecciones fueron más frecuentes en los países no industrializados en comparación con los países desarrollados (56% frente a 42%). A su vez, la ausencia de diagnóstico fue más común en países desarrollados (26% frente a 22%).

CUADRO 1-1. CAUSAS INFECCIOSAS DE FOD EN NIÑOS EN PAÍSES INDUSTRIALIZADOS EN COMPARACIÓN CON NIÑOS EN PAÍSES NO INDUSTRIALIZADOS (N = 832)

Tipo de causa infecciosa	Países industrializados (n = 275)	Países no industrializados (n = 557)
Bacterias	56% (ITU, OM, TBC, <i>Bartonella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Brucella</i>)	61% (<i>Brucella</i> , ITU, <i>Salmonella</i> , TBC, abscesos)
Virus	15% (<i>Epstein-Barr</i> , citomegalovirus, enterovirus)	3% (<i>Epstein-Barr</i> , citomegalovirus, VIH)
Hongos	1% (<i>Blastomyces</i> , <i>Histoplasma</i>)	0,2% (<i>Histoplasma</i>)
Parásitos	2% (<i>Leishmania</i>)	14% (<i>Leishmania</i> , <i>Plasmodium</i>)
Sin documentación de patógeno	26% (síndrome viral, neumonía, meningitis)	22% (neumonía, mononucleosis, síndrome viral)

ITU, infección del tracto urinario; OM, otitis media; TBC, tuberculosis, VIH, virus de la inmunodeficiencia humana. Modificado de: Chow A, Robinson L. Fever of unknown origin: a systematic review. *World J Pediatr.* 2011;7:5-10.

En un estudio realizado en el Hospital Garrahan en el año 1994 que incluyó a 113 niños con FOD, se documentó, a semejanza de otras series, que los niños menores de seis años presentaban una etiología infecciosa con mayor frecuencia, mientras que los mayores tenían mayor riesgo de enfermedades autoinmunitarias y neoplasias (**cuadro 1-2**). A su vez, en dicho estudio, se evaluó la presencia de signos que pudieran discriminar el tipo de enfermedad subyacente en referencia al pronóstico y se encontró que la presencia de artralgiyas y los signos cardiológicos se asociaban en forma significativa con una etiología con pronóstico más grave que el resto (**cuadro 1-3**).

CUADRO 1-2. DIAGNÓSTICOS EN NIÑOS CON FOD EN ARGENTINA, SEGÚN EL GRUPO ETARIO (N = 113)

Tipo de etiología	0 - 11 meses (n = 21)	12 - 59 meses (n = 40)	60 o más meses (n = 52)
Infeciosa	43%	28%	40%
	Infección respiratoria Infección urinaria VIH Endocarditis Tuberculosis Epstein-Barr Toxoplasmosis	Absceso abdominal Tuberculosis Infección respiratoria Meningitis Epstein-Barr Toxoplasmosis Enfermedad por arañazo de gato	Endocarditis Absceso abdominal Absceso de partes blandas Tuberculosis Epstein-Barr Infección respiratoria Enfermedad por arañazo de gato
Colagenopatías	5%	13%	17%
	Artritis idiopática juvenil	Artritis idiopática juvenil Vasculitis	Artritis idiopática juvenil LES Polimiositis Artropatía y lesiones oculares
Neoplasias	0%	15%	10%
		Neuroblastoma LMA Enfermedad de Hodgkin Linfoma no Hodgkin	LLA Enfermedad de Hodgkin Mielodisplasia
Misceláneas	33%	22%	8%
	Síndrome hemofagocítico Fiebre central Enfermedad de Kawasaki Diabetes insípida nefrogénica	Hipogammaglobulinemia Enfermedad de Kawasaki Hepatitis granulomatosa Agranulocitosis Fiebre periódica Artritis reactiva	Fiebre periódica Síndrome hemofagocítico Acné fulminante Fiebre facticia
Sin diagnóstico	19%	22%	17%

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; LES; lupus eritematoso sistémico; LLA, leucemia linfocítica aguda; LMA; leucemia mieloide aguda.

Modificado de: Chantada G, Bologna R, Casak S, et al. Children with fever of unknown origin in Argentina: an analysis of 113 cases. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13(4):260-3.

CUADRO 1-3. SIGNOS CLÍNICOS EN 113 NIÑOS CON FOD SEGÚN EL RIESGO DE ENFERMEDAD GRAVE

Signos clínicos	Alto riesgo N (%)	Bajo riesgo N (%)	P
Signos articulares	25 (43)	8 (15)	0,01
Signos cardíacos	17 (28)	5 (9)	0,01
Hepatomegalia	11 (19)	12 (22)	NS
Esplenomegalia	16 (19)	17 (31)	NS
Signos neurológicos	12 (21)	4 (7)	NS
Lesiones piel	18 (31)	19 (39)	NS
Pérdida de peso	15 (26)	12 (22)	NS
Adenomegalias	20 (34)	20 (37)	NS

NS, no significativo; FOD, fiebre de origen desconocido.

Modificado de: Chantada G, Bologna R, Casak S, et al. Children with fever of unknown origin in Argentina: an analysis of 113 cases. *Pediatr Infect Dis J.* 1994;13(4):260-3.

En estudios recientes, las causas más frecuentes de FOD son las infecciones por el virus de Epstein-Barr (VEB), *Bartonella henselae*, infección del tracto urinario y osteomielitis, en especial de columna y pélvicas. Los microorganismos que producen infecciones granulomatosas, como *Bartonella*, *Salmonella*, *Mycobacterium*, histoplasmosis y brucelosis causan FOD con frecuencia y suelen comprometer órganos, el sistema retículo-nodular y la médula ósea. Las causas no infecciosas de FOD más frecuentes son:

- Enfermedad de Kawasaki.
- Enfermedades autoinmunitarias: collagenopatías.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Enfermedad de Behçet.
- Enfermedades hematológicas (leucemia, linfoma, tumores sólidos, histiocitosis).
- Fármacos.
- Síndrome de Munchausen por proximidad.
- Disautonomía familiar.
- Trastornos de termorregulación.
- Diabetes insípida.
- Displasia ectodérmica anhidrótica.
- Hipertiroidismo.
- Hematomas en cavidad cerrada.
- Embolias pulmonares.
- Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto.

- Síndrome de Sweet.
- Pancreatitis.
- Linfocitosis hemofagocítica.

Evaluación inicial

Es fundamental realizar una anamnesis completa y detallada.



Lo más importante no es conocer el largo listado de todas las causas, sino llevar a cabo un diagnóstico diferencial basado en datos de la anamnesis y el examen físico.

Anamnesis

Fiebre: se debe confirmar la presencia de la fiebre y su magnitud, horarios, tiempo de evolución, duración del pico febril y respuesta a los antitérmicos, con el objetivo de definir el “patrón”, que en algunos casos puede ser clave para la sospecha etiológica. En el **cuadro 1-4** se muestran los diferentes patrones de fiebre.

Síntomas acompañantes y antecedentes: el 60% de los pacientes en los que se puede arribar a un diagnóstico final tienen hallazgos orientadores en el examen físico. Es importante revalorar en forma constante al paciente, ya que un 25% de los síntomas pueden no estar presentes en la primera consulta. Es necesario detectar la presencia de astenia, anorexia y pérdida de peso, interrogar acerca de episodios febriles similares en el paciente y en sus familiares, ingesta de fármacos nuevos o en forma crónica, vacunación, extracciones dentarias o intervenciones quirúrgicas los antecedentes epidemiológicos de importancia.

CUADRO 1-4. PATRONES DE FIEBRE

Patrón	Definición	Etiología
Intermitente	Pico febril brusco con rápida recuperación de la temperatura	Infecciones bacterianas Tuberculosis Artritis idiopática juvenil
Remitente	Picos fluctuantes con temperatura basal elevada sin volver a la normalidad Puede ser indistinguible del intermitente por el uso de antibióticos	Infecciones virales Endocarditis Linfoma
Mantenida	Fiebre persistente con mínimas fluctuaciones	Fiebre tifoidea Brucelosis
Recidivante	Aparecen períodos (incluso días) en los que el paciente está afebril	Paludismo

Modificado de: Jhaveri R, Shapiro E. Fever without localizing signs. En: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 5.º ed., Elsevier. 2018:115-17.

Se debe interrogar acerca de los siguientes antecedentes epidemiológicos: contacto con animales, ingestión de alimentos o agua contaminada, viajes y contacto con personas con determinadas infecciones.

Contacto con animales: en el **cuadro 1-5** se mencionan los animales y las patologías asociadas.

CUADRO 1-5. ANIMALES Y PATOLOGÍAS ASOCIADAS

Animal	Sospecha diagnóstica
Palomas	Criptococosis, histoplasmosis
Gallinas	Histoplasmosis
Aves	Psitacosis, criptococosis
Gatos	Bartonelosis, toxoplasmosis
Perros	Bartonelosis (cachorros), salmonelosis, leishmaniasis
Lagartos y serpientes	Salmonelosis
Pescados y tortugas	Salmonelosis
Conejos	Salmonelosis, tularemia
Ratas	Fiebre por mordedura de rata, tularemia
Hámsteres	Salmonelosis
Ardillas	Toxoplasmosis, rickettsiosis
Ovejas, cabras y vacas	Brucelosis, fiebre Q, tularemia

Modificado de: Jhaveri R, Shapiro E. Fever without localizing signs. En: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 5.ª ed, Elsevier. 2018:115-17.

Ingestión de alimentos o agua contaminada: la ingestión de leche o queso no pasteurizados causa brucelosis e infecciones por *Mycobacterium bovis*, *Campylobacter*, *Escherichia coli* enteropatógena y *Salmonella* spp. El hábito de pica puede causar toxocariasis (*larva migrans visceral*).

Viajes: indagar sobre excursiones al campo y visitas a medios rurales. Evaluar según el país de destino, el motivo del viaje, el lugar de alojamiento, el uso de profilaxis (vacunas y antibióticos), la fecha de regreso, y los síntomas asociados durante el viaje y al regreso.

Contacto con personas con determinadas infecciones: por ejemplo, personas con tuberculosis.

Examen físico

El examen físico debe ser minucioso y detallado, por órganos y sistemas buscando signos orientadores. Se debe identificar la presencia de anomalías en órganos diana de enfermedades infecciosas y no infecciosas.

En el **cuadro 1-6** se mencionan los hallazgos de los diferentes órganos y aparatos que pueden ser orientadores para el diagnóstico.

CUADRO 1-6. HALLAZGOS EN EL EXAMEN FÍSICO QUE ORIENTAN HACIA LA ETIOLOGÍA DEL FOD

Hallazgo	Diagnóstico presuntivo
PIEL	
Petequias	Endocarditis, bacteriemias, rickettsiosis, parvovirus
Exantema seborreico	Histiocitosis
Nódulos subcutáneos	Vasculitis
Exantema evanescente	Artritis idiopática juvenil
Exantema fijo	Enfermedad de Kawasaki, virus de Epstein-Barr, enfermedad de Lyme
Adenovirus	Parvovirus, erupción medicamentosa
CUELLO	
Bocio doloroso	Tiroiditis
Adenopatías	Infecciones (síndrome linfoproliferativo)
OROFARINGE	
Úlceras y aftas orales	Lupus eritematoso sistémico Enfermedad de Behçet Enfermedad de Crohn Vasculitis Síndrome PFAPA (fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis, por sus siglas en inglés)
Hiperemia faríngea con exudado	Virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, adenovirus
Hiperemia faríngea sin exudado	Virus respiratorios, tularemia, leptospirosis
Dolor dentario y pérdida dentaria	Absceso apical dentario
Gingivitis	Displasias ectodérmicas, leucemia, histiocitosis
OJOS	
Uveítis	Artritis idiopática juvenil, sarcoidosis, colagenopatía
Exoftalmos	Histiocitosis, neuroblastoma
Edema palpebral	Mononucleosis, dermatomiositis
Conjuntivitis	Palpebral: LES, virus de Epstein-Barr Bulbar: leptospirosis, enfermedad de Kawasaki
Flictenular	Tuberculosis
APARATO LOCOMOTOR	
Dolor, limitación o tumefacción articular	Artritis séptica, artritis idiopática juvenil, colagenopatía

CUADRO 1-6. HALLAZGOS EN EL EXAMEN FÍSICO QUE ORIENTAN HACIA LA ETIOLOGÍA DEL FOD (CONT.)

APARATO LOCOMOTOR	
Dolor a la palpación ósea	Osteomielitis, leucemia
Dolor a la palpación muscular	Miositis (infecciosa, inflamatoria), dermatomiositis, triquinosis
Dolor a la palpación de apófisis espinosa	Discitis
TÓRAX	
Soplos cardíacos	Endocarditis
Crepitantes y taquipnea	Neumonía y neumonitis
ABDOMEN	
Esplenomegalia	Mononucleosis infecciosa, leishmaniasis, síndrome linfoproliferativo, artritis idiopática juvenil, endocarditis, tuberculosis
Dolor a la palpación	Absceso intraabdominal, pielonefritis, enfermedad inflamatoria intestinal
Dolor en la defecación intestinal	Absceso, enfermedad inflamatoria intestinal, proctitis
GENITALES	
Nódulo testicular	Panarteritis nodosa

Cuadro de elaboración propia. FOD, fiebre de origen desconocido; LES, lupus eritematoso sistémico.

THIAGO (Cont.)

El pediatra solicita exámenes de laboratorio:

- Recuento de glóbulos blancos: 12 500/mm³ (neutrófilos: 50%, linfocitos: 50%).
- Hemoglobina: 10,5 g/dL.
- Hematocrito: 31%.
- Recuento plaquetario: 240 000/mm³.
- Eritrosedimentación (ERS): 100 mm en la primera hora.
- Proteína C reactiva (PCR): 30 mg/L.
- Función hepática y renal normales. Proteinograma electroforético normal, albúmina y gammaglobulina normales. Sedimento urinario normal.
- Radiografía de tórax sin particularidades.
- Se aplica PPD 2UT.

Thiago presenta un cuadro de fiebre de más de 10 días de evolución, con decaimiento y pérdida del apetito, sin datos a remarcar en el examen físico. Presenta ERS y PCR cuantitativa elevadas. Se decide solicitar hemocultivos, urocultivo, ecografía abdominal y serologías para toxoplasmosis, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, *Bartonella henselae* y VIH. Dado que se encuentra en buen estado general, se continúa el control en forma ambulatoria con pautas de alarma.

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.



Exámenes complementarios

Deben estar orientados en función de las etiologías más frecuentes según la edad del paciente, los hallazgos de la anamnesis y el examen físico. A los fines prácticos, se lo divide en tres etapas:

Primera etapa

- Hemograma con fórmula.
- Eritrosedimentación y PCR cuantitativa.
- Función renal.
- Función hepática.
- Proteinograma electroforético.
- LDH y uricemia.
- Sedimento urinario.
- Hemocultivos periféricos, urocultivo y coprocultivo.
- Serologías (de acuerdo a epidemiología): VIH, Epstein-Barr (IgM e IgG), citomegalovirus (IgM), toxoplasmosis (IgM), *Bartonella henselae*, pruebas de Huddleson y de Widal.
- PPD 2 UT.
- Ecografía de abdomen.

Segunda etapa

En general, se decide la internación del paciente para realizar una valoración más cercana y caracterizar mejor el cuadro:

- Repetir hemograma con fórmula, eritrosedimentación y PCR cuantitativa.
- Dosaje de inmunoglobulinas.
- Colagenograma.
- Ferritina, triglicéridos, fibrinógeno (búsqueda de síndrome hemofagocítico).
- Hormonas tiroideas.
- Ecocardiograma.
- Punción de médula ósea (en presencia de citopenias).
- Tomografías computarizadas de tórax, abdomen y cerebro (si fuera necesario).
- Centellograma óseo corporal total.
- Fondo de ojo.
- Otros estudios según clínica.

Tercera etapa

- Evaluar el curso de la enfermedad.
- Revisión exhaustiva de la historia clínica y de los estudios realizados.
- Repetir los estudios que se consideren necesarios según la aparición de signos o síntomas.
- Procedimientos según aparición de anormalidades: biopsia de ganglios, hepática (en presencia de elevación de transaminasas), entre otros.



- Tomografía con emisión de positrón (PET por sus siglas en inglés), puede resultar de valor en adolescentes sin signos de localización.

Tratamiento

No se recomienda el tratamiento antibiótico ni la administración de antiinflamatorios. El tratamiento antibiótico puede enmascarar o retrasar el diagnóstico de infecciones y negativizar los cultivos. Solo se debe administrar tratamiento sintomático, salvo excepciones a consultar con el especialista. Si la investigación diagnóstica no ofrece resultados, seguir cuidadosamente al paciente.

THIAGO (Cont.)

El niño persistió febril (dos a tres picos diarios entre 38 y 38,5 °C) y, 48 horas después, consultan nuevamente. La lectura de la PPD fue negativa, igual que los cultivos de sangre y orina.

En el examen físico se agrega la presencia de adenopatías submaxilares, laterocervicales, inguinales y epitrocleares, móviles e indoloras, sin signos de flogosis. Dolor a la palpación de hipocondrio derecho, sin hepatomegalia.

Se recibe el informe de la ecografía de abdomen, donde se visualizan *granulomas a nivel hepático y algunos ganglios perihiliares (figura 1-1)*.

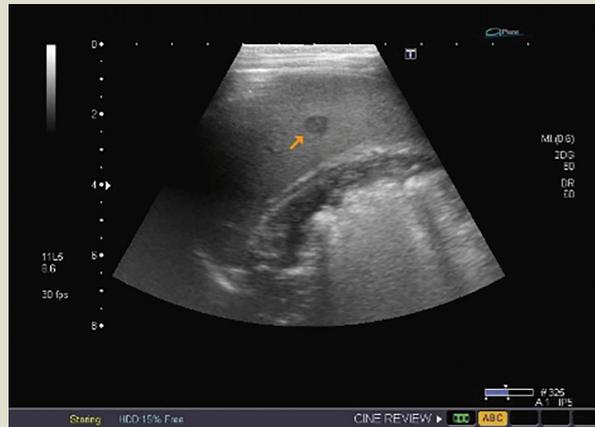


Fig. 1-1. Ecografía de abdomen. Se observan hallazgos característicos de la enfermedad por arañazo de gato. En el hígado se evidencian dos imágenes hipoeoicas de bordes poco definidos, avasculares a nivel del segmento III y VIII, que miden aproximadamente 1,7 × 1,5 cm y 1,9 × 1,5 cm. En el bazo se observa esplenomegalia de ecoestructura heterogénea a expensas de imágenes redondeadas y avasculares, con centro hipoeoico y halo ecogénico en su interior.

Las serologías son negativas, a excepción de IgM positiva para *Bartonella henselae*. Se interpreta el cuadro como enfermedad por arañazo de gato. Se indica tratamiento con azitromicina durante cinco días. Continuará el seguimiento en forma ambulatoria.

Enfermedad por arañazo de gato

La enfermedad por arañazo de gato es una infección que suele ser benigna y autolimitada, causada por un bacilo gramnegativo pleomórfico: *Bartonella henselae*. El gato doméstico es el mayor reservorio, así como también el principal vector para la transmisión a los seres humanos. Es más común en los cachorros, que son seropositivos en un 75%.

En los casos típicos, el cuadro clínico comienza con una pápula o pústula indolora en el sitio del arañazo seguida, una a tres semanas después, por aumento de tamaño del ganglio asociado. Puede acompañarse durante semanas de fiebre prolongada, malestar, además de cefalea, anorexia y, en raras ocasiones, exantema y eritema nodoso. Menos del 1% de los pacientes presentan una enfermedad sistémica más grave y la fiebre puede durar ocho semanas o más. Pueden observarse granulomas en hígado y bazo, con dolor abdominal. La ecografía de abdomen es el método diagnóstico de mayor utilidad para su detección. La serología para *Bartonella henselae* con IgM positiva o el aumento del título de IgG es la mejor evidencia de esta infección. En la enfermedad por arañazo de gato con compromiso sistémico, la IgG suele ser mayor de 1:256. Es importante realizar la curva serológica para observar un aumento de cuatro diluciones entre dos a cuatro semanas.

FIEBRE RECURRENTE

Se la define como la enfermedad en la cual la fiebre y otros signos y síntomas aumentan y disminuyen (a veces, con relación a la discontinuación del antibiótico) o infección febril repetida no relacionada en el mismo órgano (p. ej., sinusal, pulmonar, urinario), o múltiples enfermedades que ocurren a intervalos irregulares involucrando distintos órganos en los cuales la fiebre es un componente variable.

En la fiebre recurrente, el objetivo es excluir la posibilidad de que se trate de un patrón normal, ya que los niños de dos a tres años pueden tener hasta diez enfermedades auto-limitadas por año, e incluso más si concurren a guardería.

En ausencia de síntomas respiratorios, la fiebre que cede con el uso de antibióticos repetidos puede deberse a endocarditis, infección urinaria, pioventriculitis o neumonía. En huéspedes con factores de riesgo, la enfermedad inflamatoria intestinal y la artritis reumatoide juvenil pueden manifestarse con fiebre recurrente.

Los siguientes signos de alarma deben evaluarse para la sospecha de inmunodeficiencia primaria:

- Ocho o más otitis medias agudas por año.
- Dos o más sinusitis por año.
- Dos meses o más con antibióticos sin respuesta.
- Dos o más neumonías en un año.
- Retraso ponderoestatural.

- Abscesos cutáneos profundos o viscerales recurrentes.
- Aftas recurrentes en boca o cutáneas en mayores de un año de edad.
- Necesidad de antibióticos intravenosos para curar infecciones.
- Dos o más infecciones graves.
- Antecedentes familiares de inmunodeficiencias primarias.

La gran mayoría de las inmunodeficiencias primarias pueden definirse con la adecuada anamnesis, examen físico, hemograma (leucopenia, linfopenia, trombocitopenia) y determinación de inmunoglobulinas.

Algunas infecciones de curso crónico pueden cursar con fiebre recurrente, como es el caso de la brucelosis, el paludismo, la tuberculosis y la fiebre tifoidea.

En la **figura 1-2** se describe el enfoque diagnóstico de los pacientes con fiebre recurrente.

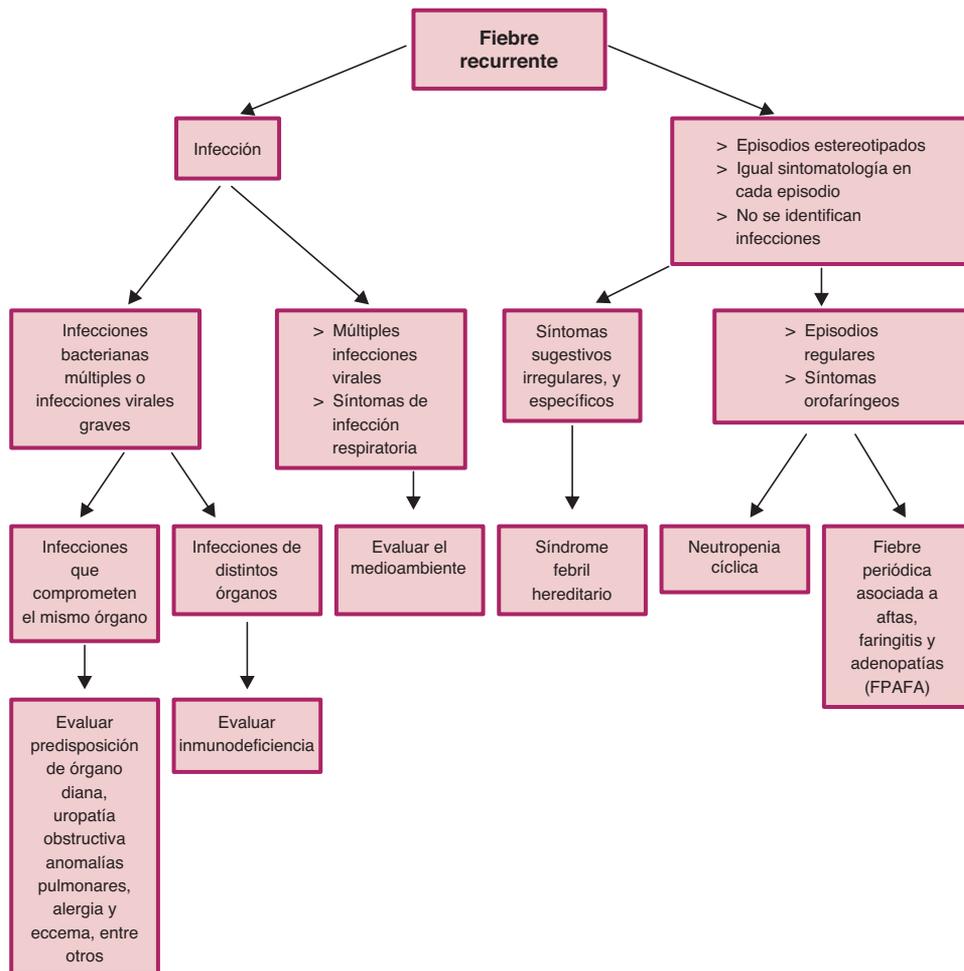


Fig. 1-2. Enfoque diagnóstico de los pacientes con fiebre recurrente.

FIEBRE PERIÓDICA

Episodios recurrentes de enfermedad en los cuales la fiebre es el síntoma cardinal. Los síntomas y la duración son predecibles y los episodios son separados por intervalos asintomáticos. La periodicidad de los episodios puede ser regular o irregular. En el **cuadro 1-7** se describen los diagnósticos diferenciales y las características de los distintos cuadros.

CUADRO 1-7. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES EN PACIENTES CON FIEBRE PERIÓDICA

Parámetros	PFAPA	Neutropenia cíclica	Fiebre mediterránea familiar	Deficiencia de mevalonato cinasa	TRAPS
Herencia	No identificada	Autosómica dominante	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica dominante
Comienzo en menores de cinco años de edad	Usual	Usual, frecuente en menores de un año	Común, pico en la mitad de la primera década	Media: seis meses	Variable
Duración de la fiebre	3-4 días	5-7 días	1-3 días	4-7 días	7-21 días
Periodicidad de los episodios	Cada 3-6 semanas, media de 28 días	Cada 14-28 días (en general, 21 días)	Irregular: semanas, meses o años	Cada 4-8 semanas, o intervalos irregulares Gatillo por inmunización	Irregular
Sintomatología	Faringitis, estomatitis aftosa, adenopatía cervical, cefalea (en 2/3 de los casos), dolor abdominal, náuseas y vómitos (en 1/3 de los casos)	Úlceras, gingivitis, periodontitis, OMA, sinusitis, celulitis, peritonitis y sepsis por bacilos gram-negativos y <i>Clostridium</i>	Poliserositis, erisipela-like, exantema, dolor y edema de escroto	Linfadenopatía, cefalea, escalofríos, dolor abdominal, vómitos, diarrea, artralgia, máculas, pápulas, nódulos y esplenomegalia	Mialgia migratoria, conjuntivitis y edema periorbitario

CUADRO 1-7. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES EN PACIENTES CON FIEBRE PERIÓDICA (CONT.)

Parámetros	PFAPA	Neutropenia cíclica	Fiebre mediterránea familiar	Deficiencia de mevalonato cinasa	TRAPS
Laboratorio	Neutropenia leve, aumento de ERS y PCR	Neutrófilos < 200, 3-5 días por ciclo (antes de la fiebre)	Aumento de reactantes de fase aguda	Aumento de reactantes de fase aguda, descenso de colesterol, aumento de IgA e IgD	Aumento de reactantes de fase aguda
Tratamiento	Cimetidina, corticoides, amigdalectomía	GCSF, cuidado periodontal, tratamiento agresivo	Colchicina	Anti-IL-1, anti-TNF, corticoides	Anti-IL-1, anti-TNF

PFAPA, síndrome de fiebre periódica, aftas, faringitis y adenitis (por sus siglas en inglés); TRAPS, síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (por sus siglas en inglés); GCSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (por sus siglas en inglés); OMA, otitis media aguda; ERS, eritrosedimentación; PCR, proteína C reactiva; IL-1, interleucina 1; TNF, factor de necrosis tumoral (por sus siglas en inglés); IgA, inmunoglobulina A; IgD, inmunoglobulina D.

Modificado de Kalpana M, Edwards K, Shapiro E. Prolonged, recurrent and periodic fever syndromes. En: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 5.º ed., Elsevier. 2018:117-28.

PUNTOS CLAVE

- ✓ En la orientación diagnóstica de la fiebre de origen desconocido, hay que tener en cuenta que se deba a la duración más prolongada de una enfermedad común que a una enfermedad rara.
- ✓ Las pruebas complementarias deben solicitarse en función de la anamnesis y el examen físico.
- ✓ Es fundamental un diagnóstico diferencial razonado de las etiologías más probables.
- ✓ El tratamiento de la fiebre de origen desconocido de un paciente en buen estado general no representa una urgencia y puede interferir con el diagnóstico, por lo que no debe indicarse antes de tener la certeza diagnóstica.
- ✓ Las infecciones virales repetidas son las causas más frecuentes de fiebre recurrente, aunque se debe valorar la posibilidad de etiología autoinflamatoria.
- ✓ El síndrome autoinflamatorio más frecuente es la fiebre mediterránea familiar.

BIBLIOGRAFÍA

- Arisoy ES, et al. Hepatosplenic cat-scratch disease in children: selected clinical features and treatment. *Clin Infect Dis.* 1999;28:778-84.
- Attard L, et al. Overview of fever of unknown origin in adult and paediatric patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(S110):S10-S24.
- Blanco JR, et al. Enfermedades producidas por Bartonella spp. *Enferm Inf Micr Cl.* 2005;23(5):313-20.



- Bleeker-Rovers CP, et al. A prospective multicenter study of fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86:26-38.
- Chantada G, Bologna R, Casak S, et al. Children with fever of unknown origin in Argentina: an analysis of 113 cases. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13(4):260-3.
- Chow A, Robinson L. Fever of unknown origin: a systematic review. *World J Pediatr*. 2011;7:5-10.
- Efstathiou SP et al. Fever of unknown origin: discrimination between infectious and non-infectious causes. *Eur J Intern Med*. 2010;21:137-43.
- Jacobs RF, et al. *Bartonella henselae* as a cause of prolonged fever and fever of unknown origin in children. *CID*. 1998;26:80-4.
- Jhaveri R, Shapiro E. Fever without localizing signs. En: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 5th Edition, Elsevier. 2018:115-17.
- Kalpana M, Edwards K, Shapiro E. Prolonged, recurrent and periodic fever syndromes. En: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 5th Edition, Elsevier. 2018:117-28.
- Lohr JA, et al . Prolonged fever of unknown origin. *Clin Pediatr (Phila)*. 1977;15:768-73.
- Marshall GS, et al. Prolonged and recurrent fevers in children. *J Infection*. 2014;68:583-93.
- Mc Clung HJ, et al. Prolonged fever of unknown origin in children. *Am J Dis Child*. 1972;124:544-50.
- Pizzo PA, et al. Prolonged fever in children: review of 100 cases. *Pediatrics*. 1975;55:468.
- Prutsky G, et al. Treatment outcomes of human bartonellosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Inf Dis*. 2013;17:e811-e819.
- Tsukahara M, et al. *Bartonella henselae* infection as a cause of fever of unknown origin. *J Clin Microbiol*. 2000;38:1990-1.