

FIEBRE RECURRENTE EN PEDIATRÍA

Ángel Buitrago Pozo. R4 Pediatría HGU Dr. Balmis
Tutora: Dra. Pilar Bernabéu. Reumatología HGU Dr. Balmis

Índice

1. INTRODUCCIÓN

2. FIEBRE RECURRENTE

3. TRASTORNOS DE LA REGULACIÓN INMUNE

4. ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

5. ALGORITMO DIAGNÓSTICO

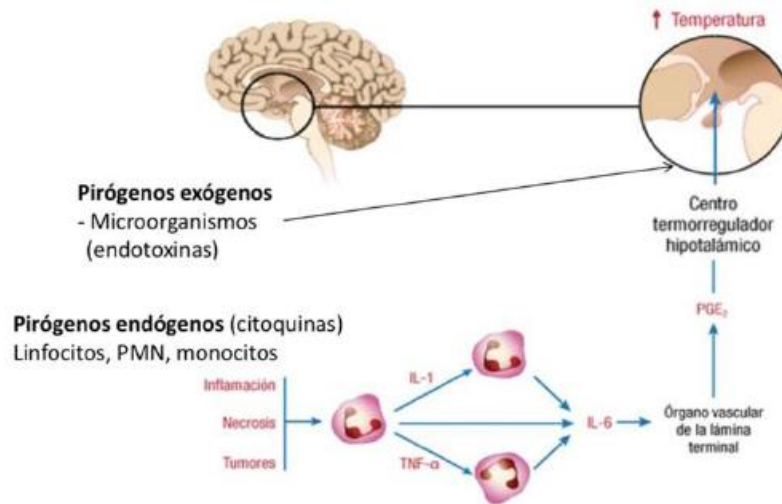
6. CONCLUSIONES

7. BIBLIOGRAFÍA

I. Introducción

¿Qué es la fiebre?

Aumento de T^a corporal central $> 38^{\circ}\text{C}$ que surge como respuesta **fisiológica** a diferentes estímulos. Se produce por la liberación de mediadores pirógenos que actúan a nivel del hipotálamo, reajustando y aumentando el punto de regulación de la T^a



I. Introducción

¿Qué patrones de fiebre existen?

- **Fiebre sin foco** (FSF): episodio < 72 horas en el que no se encuentra foco tras anamnesis y exploración física adecuadas
- **Fiebre de origen desconocido** (FOD): episodio > 7 días sin causa tras la realización de las pruebas complementarias básica
- **Fiebre prolongada**: episodio más prolongado de lo esperado para un diagnóstico clínico habitual

I. Introducción

¿Qué patrones de fiebre existen?

- **Fiebre sin foco** (FSF): episodio < 72 horas en el que no se encuentra foco tras anamnesis y exploración física adecuadas
- **Fiebre de origen desconocido** (FOD): episodio > 7 días sin causa tras la realización de las pruebas complementarias básica
- **Fiebre prolongada**: episodio más prolongado de lo esperado para un diagnóstico clínico habitual

- **FIEBRE RECURRENTE/Periódica**:

Tres o más episodios febriles de duración variable con intervalos asintomáticos de más de 2 semanas, durante un período al menos de 6 meses.

2. Fiebre recurrente

Diagnóstico inicial

1. Anamnesis

DIARIO DE FIEBRE

- Inicio
 - Periodicidad
 - Similitud de los episodios
 - Clínica intercrisis
 - ¿Familia capaz de predecir las crisis?
-
- Manifestaciones oculares
 - Manifestaciones musculo-esqueléticas
 - Lesiones cutáneas
 - Clínica abdominal
 - Adenopatías o megalias

2. Fiebre recurrente

Diagnóstico inicial

1. Anamnesis

DIARIO DE FIEBRE



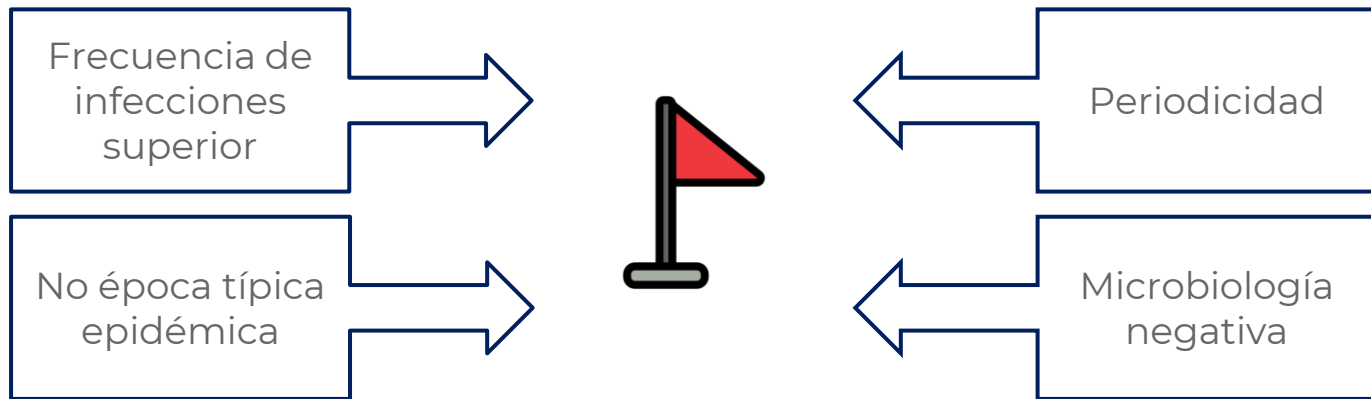
Edad, patrón de infecciones, factores ambientales, antecedentes familiares

2. Exploración física

2. Fiebre recurrente

Etiología

INFECCIONES VÍRICAS



2. Fiebre recurrente

Etiología

INFECCIONES VÍRICAS

Otras infecciones

Neoplasias

Enfermedades
autoinmunes

Inmunodeficiencias
primarias

Enfermedades
autoinflamatorias

2. Fiebre recurrente

Etiología

INFECCIONES VÍRICAS

Otras infecciones

Neoplasias

Enfermedades
autoinmunes

Inmunodeficiencias
primarias

Enfermedades
autoinflamatorias

2. Fiebre recurrente

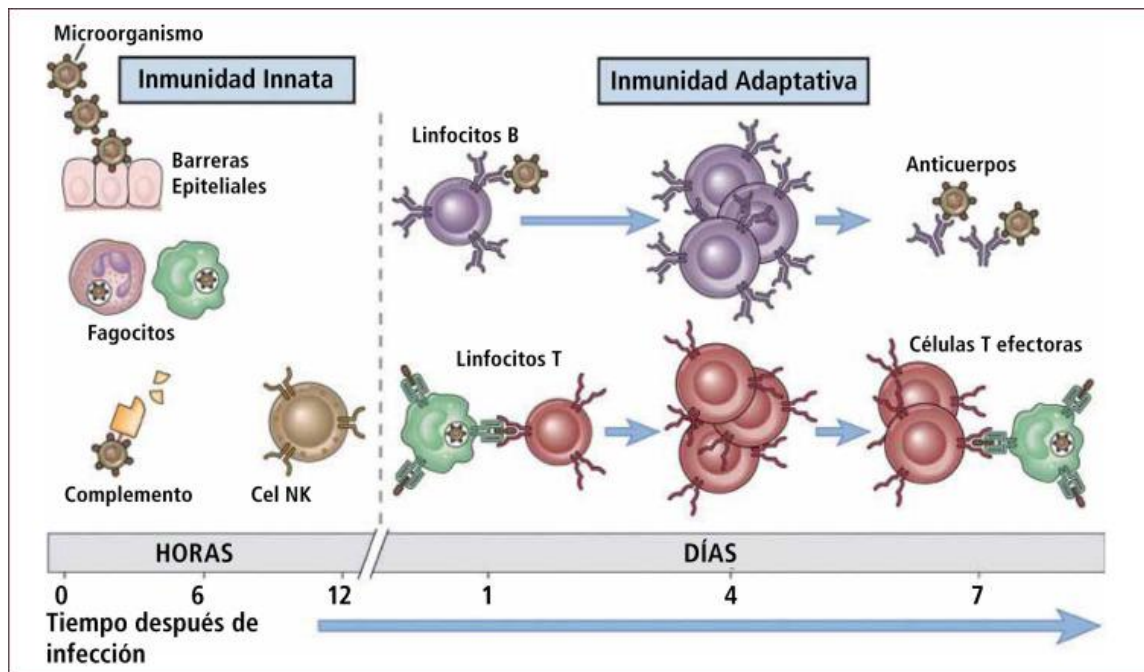
Etiología

INFECCIONES VÍRICAS



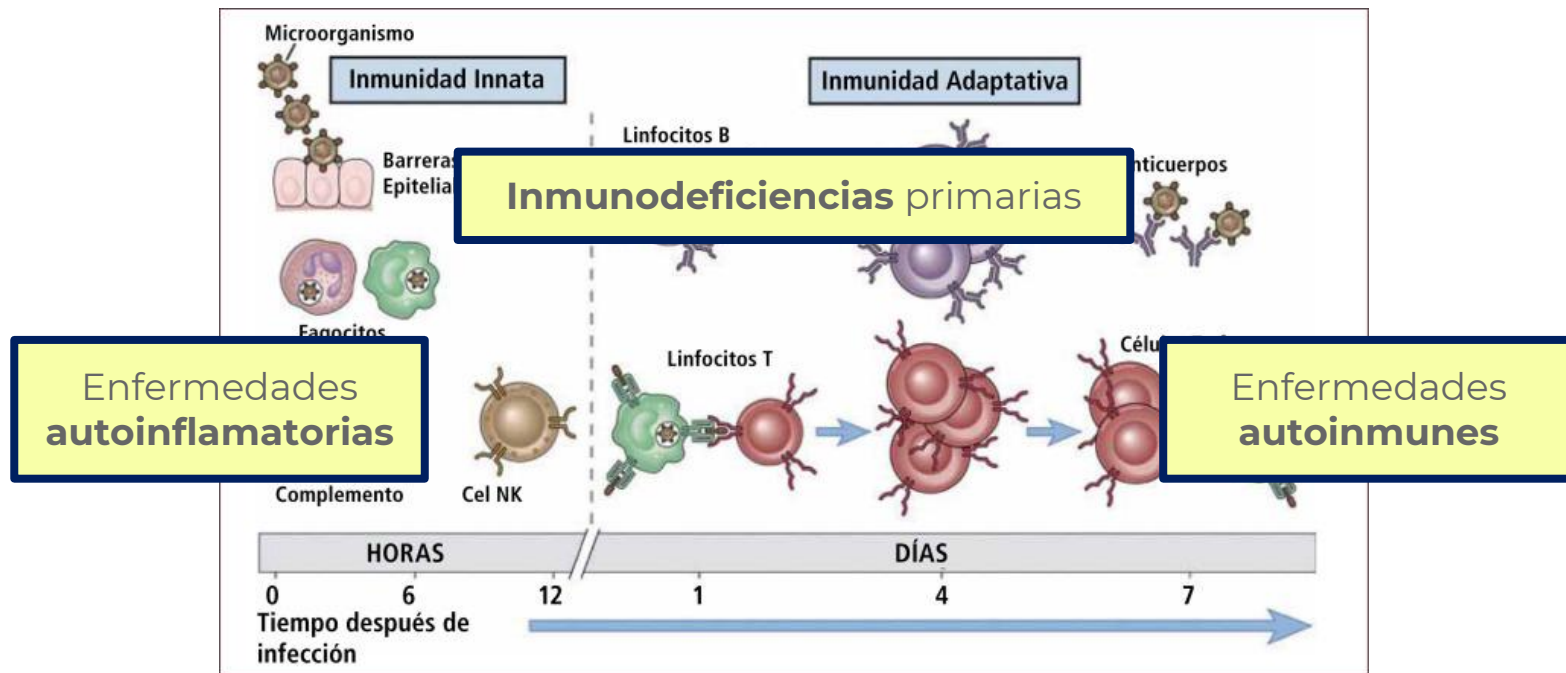
3. Trastornos de la regulación inmune

Fisiología del sistema inmune



3. Trastornos de la regulación inmune

Fisiología del sistema inmune



3. Trastornos de la regulación inmune

Immunodeficiencias primarias

Alteración cuantitativa y/o funcional de la respuesta inmune que confiere un mayor riesgo de infecciones. ¿Cuándo sospecharla?

	Cuatro o más infecciones de oídos nuevas en un año. 1		Abscesos cutáneos profundos u orgánicos recurrentes. 6
	Dos o más infecciones de sinusitis graves en un sólo año. 2		Aftas persistentes en la boca o en cualquier parte de la piel después de la edad de 1 año. 7
	Dos o más meses tomando antibióticos con pocos resultados. 3		Necesidad de antibióticos intravenosos para aliviar infecciones. 8
	Dos o más neumonías en un año 4		Dos infecciones profundas o más, incluida la septicemia. 9
	Dificultad para aumentar de peso y crecer normalmente. 5		Antecedentes familiares de inmunodeficiencia primaria. 10

3. Trastornos de la regulación inmune

Immunodeficiencias primarias

Hay más de 300 enfermedades, y se estima que la prevalencia en Europa y EEUU es de 1/1200-2000 personas (infradiagnóstico). Se dividen en 10 grupos dependiendo del fenotipo clínico e inmunológico.

3. Trastornos de la regulación inmune

Immunodeficiencias primarias

Hay más de 300 enfermedades, y se estima que la prevalencia en Europa y EEUU es de 1/1200-2000 personas (infradiagnóstico). Se dividen en 10 grupos dependiendo del fenotipo clínico e inmunológico.



NEUTROPENIA CÍCLICA

Herencia AD (gen ELANE). Se caracteriza por episodios de **fiebre recurrente** de 5-7 días cada 3 semanas + **úlceras orales** e **inflamación orofaríngea**, desde el primer año de vida. Se acompaña de **neutropenia < 200/mcL** durante el episodio, presentando niveles de **neutrófilos normales** en períodos **intercrisis**

3. Trastornos de la regulación inmune

Inmunodeficiencias primarias

Hay más de 300 enfermedades, y se estima que la prevalencia en Europa y EEUU es de 1/1200-2000 personas (infradiagnóstico). Se dividen en 10 grupos dependiendo del fenotipo clínico e inmunológico.



NEUTROPENIA CÍCLICA

Herencia AD (g
cada 3 semanas
Se acompaña d
neutrófilos nor

**Importante siempre descartarla en el estudio
de un paciente con fiebre recurrente**

e de 5-7 días
er año de vida.
niveles de

3. Trastornos de la regulación inmune

Inmunodeficiencias primarias

Hay más de 300 enfermedades, y se estima que la prevalencia en Europa y EEUU es de 1/1200-2000 personas (infradiagnóstico). Se dividen en 10 grupos dependiendo del fenotipo clínico e inmunológico.



NEUTROPENIA CÍCLICA

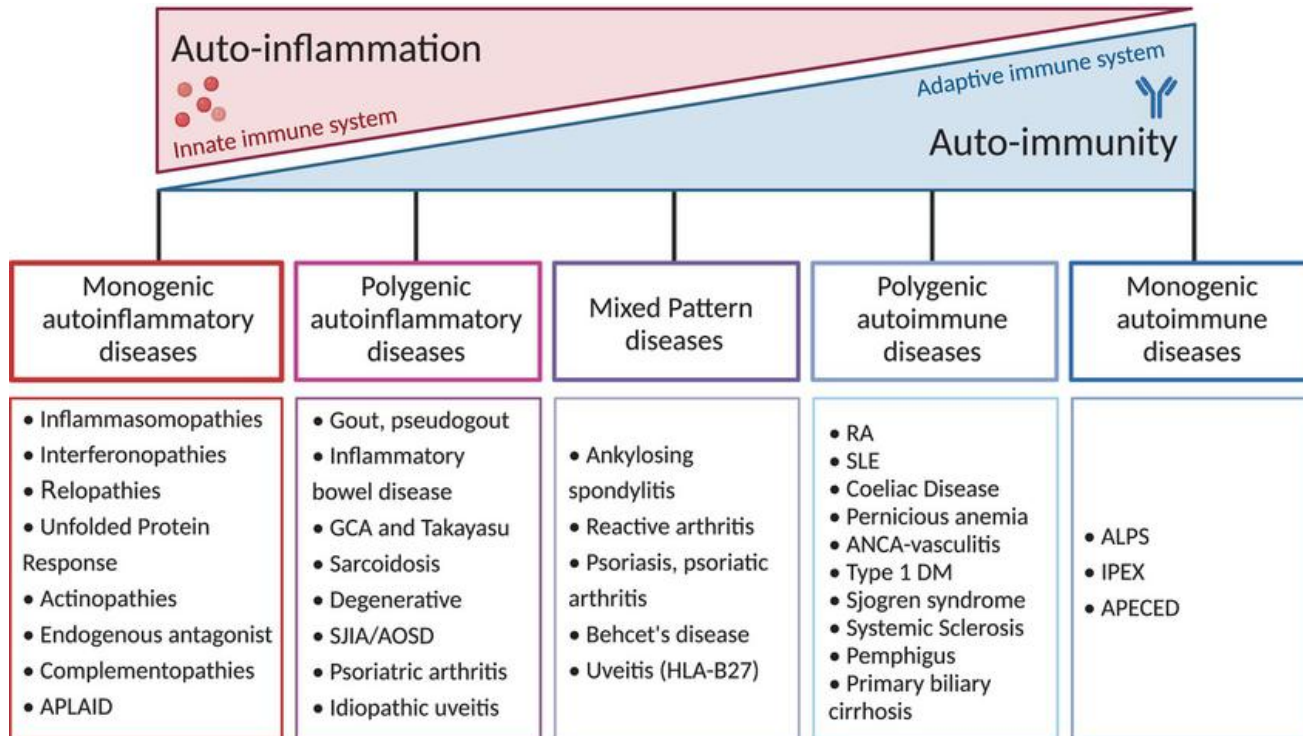
Estudio básico con hemograma (descartar citopenias) y determinación de IGs

Herencia AD (g)
cada 3 semanas
Se acompaña d
neutrófilos nor

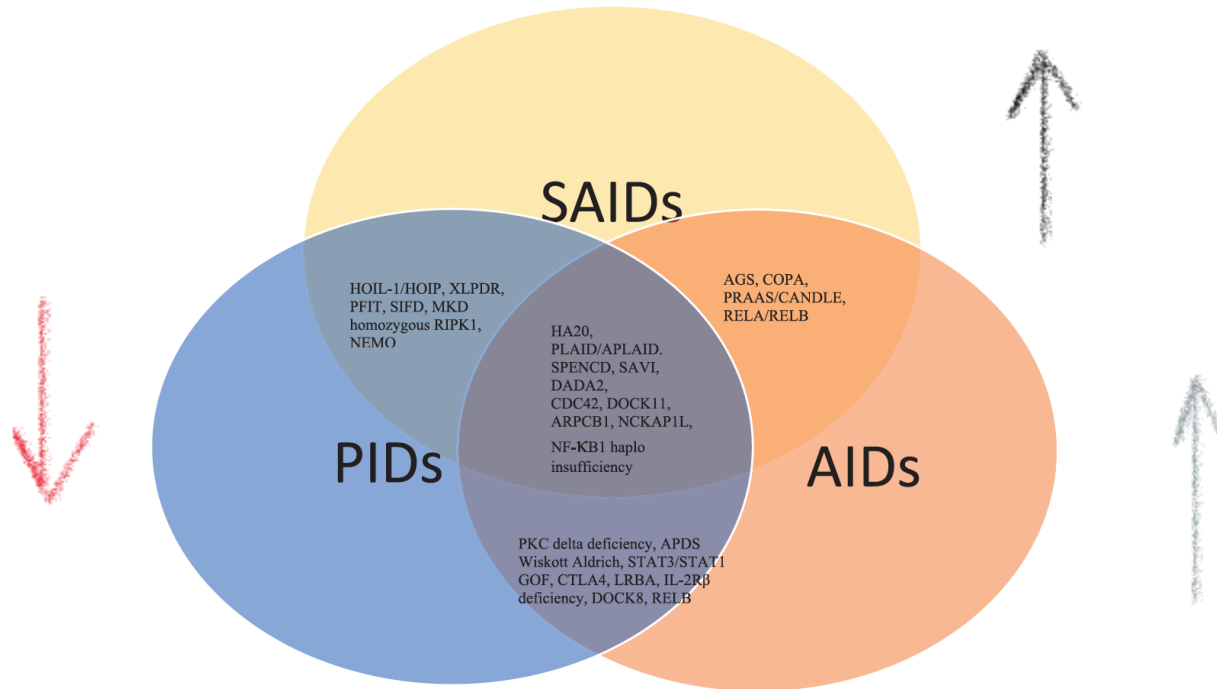
e de 5-7 días
er año de vida.
niveles de

3. Trastornos de la regulación inmune

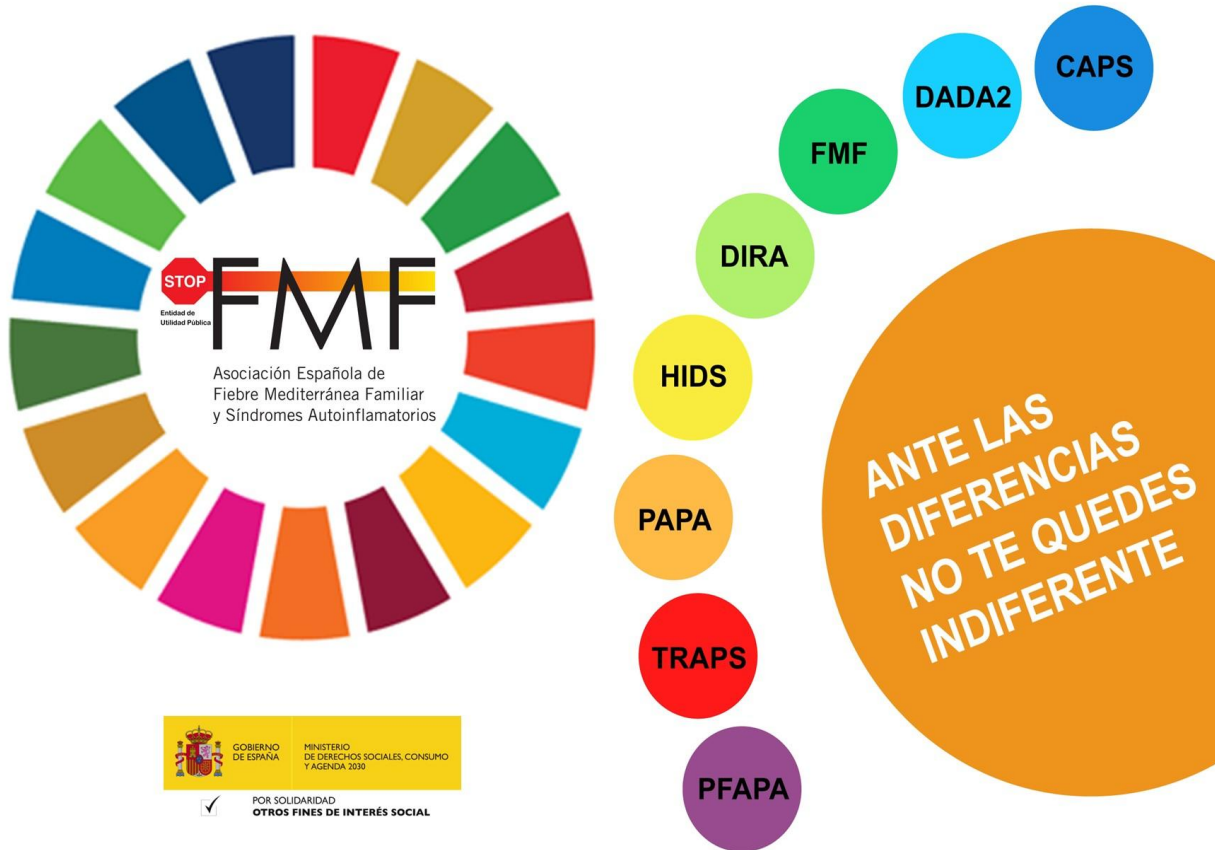
Enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias



3. Trastornos de la regulación inmune



4. Enfermedades autoinflamatorias



4. Enfermedades autoinflamatorias

Grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por episodios recurrentes o persistentes de **inflamación multisistémica -> inmunidad INNATA**

No evidencia de etiología infecciosa, neoplásica o autoinmune
(**diagnóstico de descarte**)



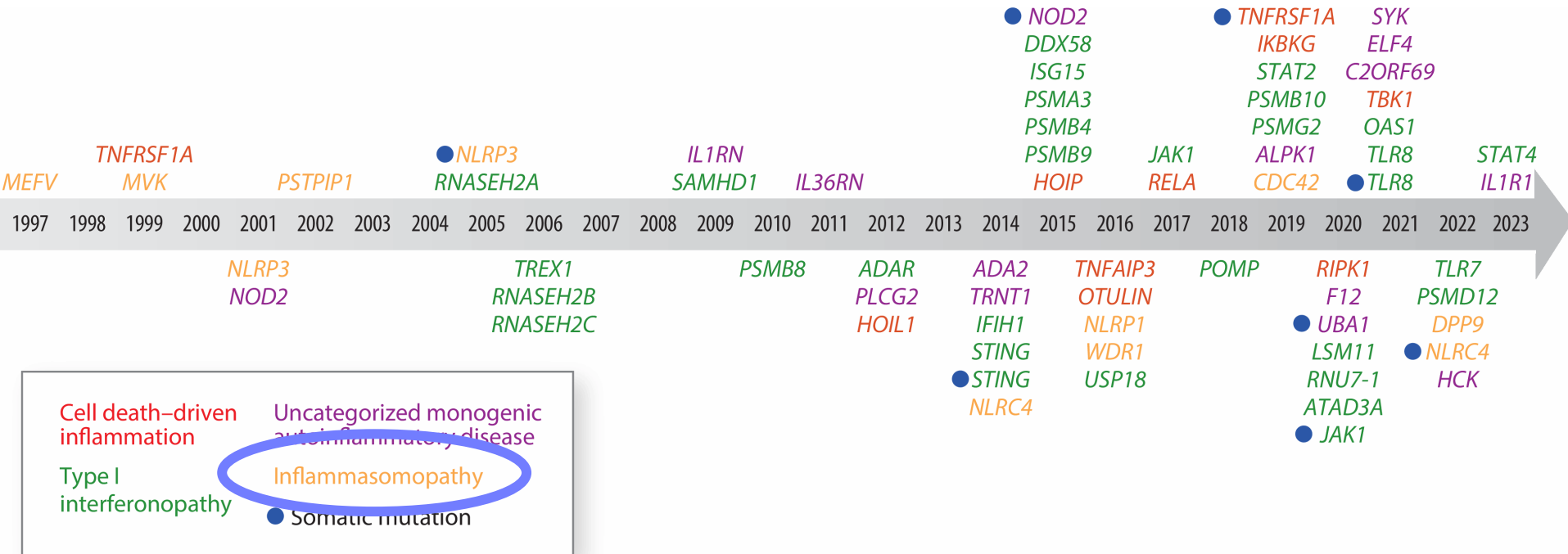
Monogénicas (hereditarias)

FMF
TRAPS
CAPS
HIDS

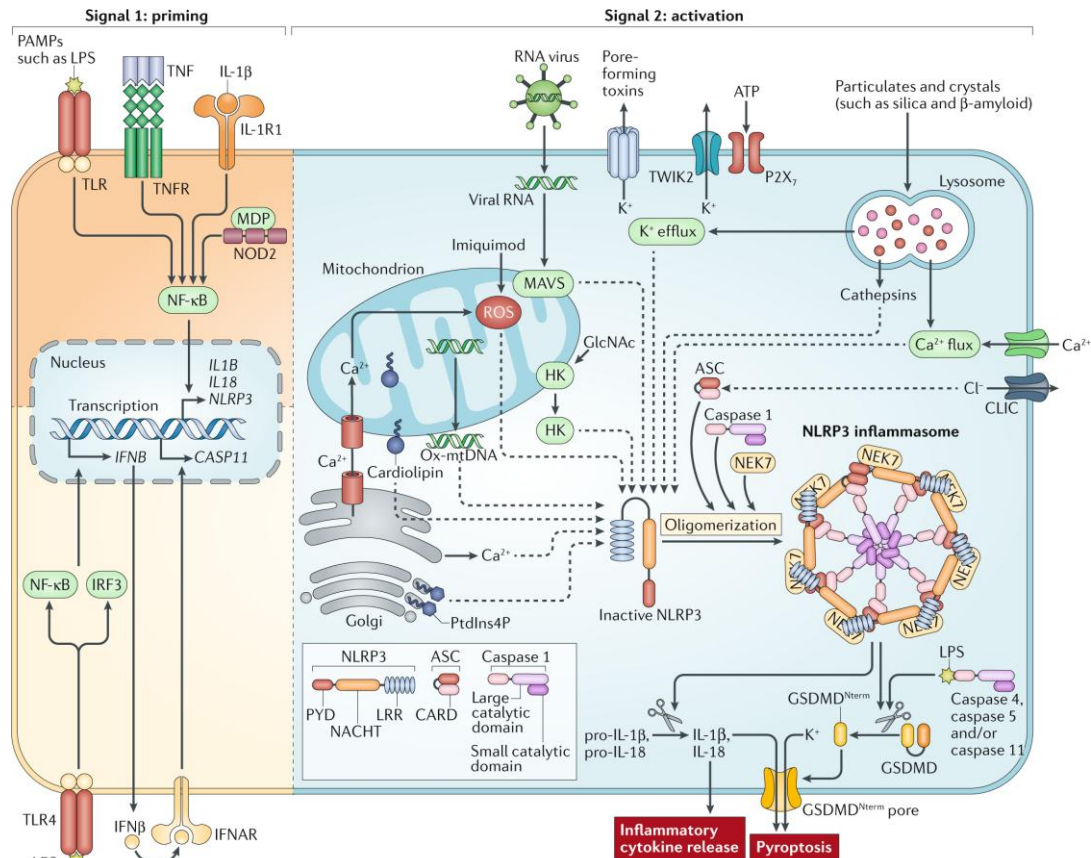
Poligénicas (no hereditarias)

AIJs
PFAPA
Behcet
EII

4. Enfermedades autoinflamatorias



4. Enfermedades autoinflamatorias



4. Enfermedades autoinflamatorias

Fiebre mediterránea familiar (FMF)

Enfermedad genética monogénica autoinflamatoria más frecuente. El 80% debutan antes de los 20 años y es más frecuente en población mediterránea

Mutación en el **gen MEFV** (patrón AR) que codifica la proteína **pirina** o marenostrina, implicadas en el correcto funcionamiento del inflamasoma

Fiebre + serositis de comienzo súbito y breve cada 4-5 semanas

4. Enfermedades autoinflamatorias

Fiebre mediterránea familiar (FMF)

Criterios de Tel-Hashomer	Criterios de Livneh	Criterios para FMF pediátrica
Criterios mayores <ol style="list-style-type: none"> Episodios recurrentes de fiebre acompañados de peritonitis, pleuritis o sinovitis Amiloidosis de tipo AA sin enfermedad causante Mejoría con el tratamiento con colchicina 	Criterios mayores <ol style="list-style-type: none"> Ataques típicos que afecten uno o más de uno de los siguientes órganos: <ol style="list-style-type: none"> Abdomen Tórax Articulaciones Piel Escroto Músculo Ataques típicos con solo fiebre 	<ol style="list-style-type: none"> Fiebre (temperatura axilar $>38^{\circ}\text{C}$, 6-72 h de duración, ≥ 3 ataques) Dolor abdominal (6-72 h duración, ≥ 3 ataques) Dolor torácico (6-72 h duración, ≥ 3 ataques) Artritis (6-72 h duración, ≥ 3 ataques, oligoartritis) Historia familiar de FMF
Criterios menores <ol style="list-style-type: none"> Episodios recurrentes de fiebre Eritema erisipeloides Familiar de primer grado afecto de FMF 	Criterios menores <ol style="list-style-type: none"> Ataques incompletos que afecten alguno de los órganos anteriormente mencionados Dolor en extremidades inferiores post-ejercicio Respuesta al tratamiento con colchicina Amiloidosis renal Hermano/a de gemelo idéntico con FMF 	
	Criterios de apoyo <ol style="list-style-type: none"> Historia familiar de FMF Origen étnico (judío sefardí, árabe, armenio, turco) Consanguinidad parental Laparotomía o apendicectomía blanca Debut de la enfermedad ≤ 20 años Proteinuria/hematuria episódica Características de los ataques: <ol style="list-style-type: none"> Grave, que requieren encamamiento Remisión espontánea Intervalos asintomáticos Respuesta inflamatoria, con al menos resultado anormal en uno de los siguientes test: recuento de leucocitos, VSG, nivel de proteína SAA o fibrinógeno 	
El diagnóstico de FMF se establece cuando concurren en un paciente dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores	El diagnóstico de FMF se establece en un paciente si concurren: <ul style="list-style-type: none"> Uno o más criterios mayores Dos o más criterios menores Un criterio menor junto a 5 o más criterios de apoyo Un criterio menor junto al menos a 4 de los 5 primeros criterios de apoyo 	La presencia de un mínimo de dos de estos cinco criterios presenta una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de FMF

4. Enfermedades autoinflamatorias

Fiebre mediterránea familiar (FMF)

Criterios de Tel-Hashomer	Criterios de Livneh	Criterios para FMF pediátrica
Criterios mayores 1. Episodios recurrentes de fiebre acompañados de peritonitis, pleuritis o sinusitis	Criterios mayores 1-6. Ataques típicos que afecten uno o más de uno de los siguientes órganos:	1. Fiebre (temperatura axilar >38 °C, 6-72 h de duración, ≥3 ataques) 2. Dolor abdominal (6-72 h)

Tratamiento: **COLCHICINA** -> **iniciar lo antes posible tras el dx**

Reduce el número de brotes, mejora la calidad de vida y previene la amiloidosis secundaria.

0.5mg/día si < 5a

1mg/día si 5-10a

1.5mg/día si > 10a

Si intolerancia o fallo terapéutico: **anti-IL1** (anakinra, canakinumab) +/- anti-TNF

El diagnóstico de FMF se establece cuando concurren en un paciente dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores	anormal en uno de los siguientes test: recuento de leucocitos, VSG, nivel de proteína SAA o fibrinógeno	La presencia de un mínimo de dos de estos cinco criterios presenta una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de FMF
	El diagnóstico de FMF se establece en un paciente si concurren: <ul style="list-style-type: none">• Uno o más criterios mayores• Dos o más criterios menores• Un criterio menor junto a 5 o más criterios de apoyo• Un criterio menor junto al menos a 4 de los 5 primeros criterios de apoyo	

4. Enfermedades autoinflamatorias

Inflamasomopatías

Fiebre mediterránea familiar (FMF)	Síndrome periódico asociado al receptor I de TNF (TRAPS)	Deficiencias de mevalonato kinasa	Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS)
Genotipo <i>MEFV</i> confirmatorio y al menos uno de los siguientes síntomas:	Genotipo <i>TNFRSF1A</i> confirmatorio y al menos uno de los siguientes síntomas:	Genotipo <i>MVK</i> confirmatorio y al menos uno de los siguientes síntomas:	Genotipo <i>NLRP3</i> confirmatorio y al menos uno de los siguientes síntomas:
<ul style="list-style-type: none"> • Duración de los episodios 1-3 días • Artritis • Dolor torácico • Dolor abdominal 	<ul style="list-style-type: none"> • Duración de los episodios ≥ 7 días • Mialgia • Exantema migratorio • Edema periorbital • Familiares afectos 		<ul style="list-style-type: none"> • Exantema urticariforme • Ojo rojo (conjuntivitis, epiescleritis, uveítis) • Sordera neurosensorial
O	O		O
Genotipo <i>MEFV</i> no confirmatorio y al menos dos de los siguientes síntomas:	Genotipo <i>TNFRSF1A</i> no confirmatorio y al menos dos de los siguientes síntomas:		Genotipo <i>NLRP3</i> no confirmatorio y al menos dos de los siguientes síntomas:
<ul style="list-style-type: none"> • Duración de los episodios 1-3 días • Artritis • Dolor torácico • Dolor abdominal 	<ul style="list-style-type: none"> • Duración de los episodios ≥ 7 días • Mialgia • Exantema migratorio • Edema periorbital • Familiares afectos 		<ul style="list-style-type: none"> • Exantema urticariforme • Ojo rojo (conjuntivitis, epiescleritis, uveítis) • Sordera neurosensorial

4. Enfermedades autoinflamatorias

Síndrome PFAPA

Enfermedad autoinflamatoria no hereditaria más frecuente.

PF (periodic fever), A (aphtous stomatitis), P (pharyngitis), A (adenopathy)

Fiebre alta de 3-6 días de evolución con **regularidad muy fija** de 28 días (intervalo de 3-8 semanas). Inicio normalmente entre los 2-5 años

Muy importante el diagnóstico diferencial con la neutropenia cíclica

Diagnóstico clínico sin mutaciones genéticas asociadas

4. Enfermedades autoinflamatorias

Síndrome PFAPA

Comparación de los criterios de Marshall y los nuevos criterios diagnósticos del síndrome PFAPA	
Criterios Marshall modificados	Nuevos criterios diagnósticos (Vannoi <i>et al.</i>)
1. Episodios de fiebre recurrente ($>38,3^{\circ}$) de inicio precoz (<5 años)	1. Episodios de fiebre periódica durante al menos 6 meses: <ul style="list-style-type: none">• Fiebre diaria de al menos $38,5^{\circ}\text{C}$ de 2-7 días de duración• Al menos 5 episodios, de manera regular, con intervalo máximo de 2 meses entre episodios
2. Síntomas constitucionales en ausencia de infección acompañante, con al menos uno de los siguientes signos: <ul style="list-style-type: none">• Estomatitis aftosa o aftas orales• Adenitis cervical• Faringitis con o sin exudado amigdalár	2. Faringoamigdalitis, adenopatías cervicales, aftas orales. Al menos 1 en cada episodio, y 2 en la mayoría de episodios
3. Exclusión de neutropenia cíclica	3. Exclusión de otras causas de fiebre recurrente 4. Exclusión de infecciones, inmunodeficiencias y neutropenia cíclica
(Inicio en menores de 5 años)	5. Inicio de la enfermedad antes de los 6 años de edad
4. Intervalos sin síntomas entre episodios	6. Normalización clínica y analítica entre episodios
5. Normal crecimiento y desarrollo	7. Normal crecimiento y desarrollo

4. Enfermedades autoinflamatorias

Síndrome PFAPA

Comparación de los criterios de Marshall y los nuevos criterios diagnósticos del síndrome PFAPA

Criterios Marshall modificados

Nuevos criterios diagnósticos (Vannoi *et al.*)

Tratamiento: **CORTICOIDES** sistémicos
1-2 mg/kg/dosis única (máx. 60mg) +/- 2ª dosis si recurrencia

Administrar tras descartar causa infecciosa, recomendando realizar test faríngeo de estreptococo +/- PCR virus respiratorios +/- ASU

Si brotes muy frecuentes con alta demanda de corticoides, iniciar **colchicina** +/- amigdalectomía

Pronóstico excelente. Enfermedad **benigna y autolimitada** que suele desaparecer tras 6 años del inicio

4. Intervalos sin síntomas entre episodios

6. Normalización clínica y analítica entre episodios

5. Normal crecimiento y desarrollo

7. Normal crecimiento y desarrollo

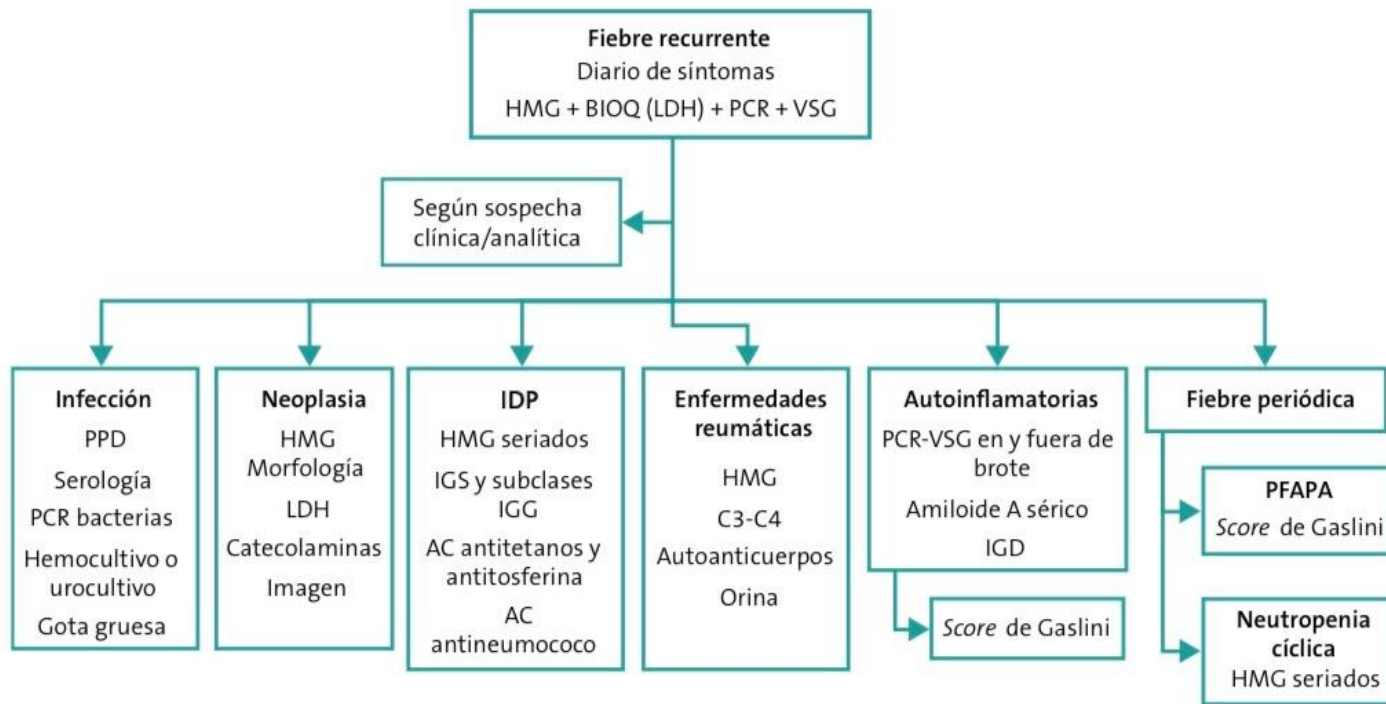
4. Enfermedades autoinflamatorias

Síndrome de fiebre periódica indiferenciada (SURF)

Grupo heterogéneo de enfermedades autoinflamatorias en las que los pacientes no reúnen los criterios diagnósticos de ninguna enfermedad autoinflamatoria:

- Episodios febriles de unos 4-5 días autolimitados con frecuencia mensual
- **Ausencia de diagnóstico genético** de confirmación
- **No se cumplen todos los criterios** diagnósticos de síndrome de **PFAPA**
- Alto porcentaje de pacientes diagnosticados de SURF **responden**, al menos parcialmente, al tratamiento con **colchicina** -> si no respuesta, considerar el bloqueo anti-IL1 (anakinra)

5. Algoritmo diagnóstico



AC: anticuerpos; **BIOQ:** bioquímica; **HMG:** hemograma; **IDP:** inmunodeficiencias primarias; **IGS:** inmunoglobulinas; **LDH:** lactatodeshidrogenasa; **PCR:** proteína C reactiva; **PPD:** Mantoux; **VSG:** velocidad de sedimentación globular.

6. Conclusiones

- La fiebre recurrente es un motivo **frecuente** de consulta en pediatría
- Es importante conocer los **signos de alarma** que orientan a etiologías no infecciosas (viriasis)
- Los **trastornos de la regulación inmune** comprenden un espectro amplio de patologías que pueden cursar como fiebre recurrente
- Dentro de las inmunodeficiencias es importante descartar siempre la **neutropenia cíclica**
- Las enfermedades autoinflamatorias son un grupo heterogéneo de reciente descubrimiento, cuyo conocimiento está en **constante crecimiento**
- Estas se consideran enfermedades raras, pero es importante conocerlas y tenerlas presentes en el **diagnóstico diferencial** de la fiebre recurrente
- Las más frecuentes son la **fiebre mediterránea familiar** (monogénica) y el síndrome **PFAPA** (poligénica)

7. Bibliografía

- Ares-Álvarez J, Morillo-Gutiérrez B. Fiebre sin foco. Rev Pediatr Aten Primaria. 2021; 23: 19-28
- García-Lorenzo M, Melendo-Pérez S, Soler-Palacín P. Fiebre de origen desconocido. Pediatr Integral. 2023; 27: 257-68
- López-Montesinos B. Aproximación al niño con fiebre recurrente. Protoc diagn ter pediatr. 2020; 2: 361-68
- Toche P. Visión panorámica del sistema inmune. Rev Med Clin Condes. 2012; 23: 446-57
- Parentelli AS, Lopes AA, Rieux-Laucat F, Hermine O. Systemic auto-inflammatory diseases, auto-immune diseases and immune deficiencies: from independent to overlapped diseases approach. Autoimmun Rev. 2025
- Zhang J, Pui L, Aksentijevich I, Zhou Q. How to build a fire: the genetics of autoinflammatory diseases. Annu Rev Genet. 2023; 57: 245-74
- Aróstegui-Gorospe JI. Enfermedades autoinflamatorias. Criterios de clasificación. Protoc diagn ter pediatr. 2020; 2: 369-77
- Calvo-Rey C, Soler-Palacín P, Merino-Muñoz R, Saavedra-Lozano J, Antón-López J, Aróstegui JI, et al. Documento de Consenso de la Sociedad de Infectología Pediátrica y la Sociedad de Reumatología Pediátrica sobre el diagnóstico diferencial y el abordaje terapéutico de la fiebre recurrente. An Pediatr (Barc). 2011; 74: 1-16
- Swanson KV, Deng M, Ting J. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. Nat Rev Immunol. 2019; 19: 477-89
- Bittermann V, Antón-López J. Fiebre mediterránea familiar. Protoc diagn ter pediatr. 2020; 2: 379-89
- Fernández-Silveira L, García Ruiz-Santa Quiteria MI, Camacho-Lovillo M. Síndrome PFAPA. Protoc diagn ter pediatr. 2020; 2: 391-400

FIEBRE RECURRENTE EN PEDIATRÍA

Ángel Buitrago Pozo. R4 Pediatría HGU Dr. Balmis
Email: anbuipoz@gmail.com