

Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria

Sumario




Editorial
Importancia de los programas de optimización de antibióticos (PROA) en la Atención Primaria 236
S. Bonet Monné

Temas de Formación Continuada (★)

Fiebre sin foco 240
J.A. Alonso Cadenas, M. de la Torre Espí

Infecciones de repetición en el niño 249
J. Ruíz Contreras

Fiebre de origen desconocido 257
M. García Lorenzo, S. Melendo Pérez, P. Soler Palacín
Disponible *on-line* también en inglés 

Gripe: puesta al día 269
J. de la Flor i Brú y Grupo VACAP

Exantemas virales 278
J. Pellegrini Belinchón, G. García Ron

© El Rincón del Residente

Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico
Ictericia e hipoglucemia en recién nacido a término. Diagnóstico diferencial 290
S. Ibáñez Marín, A. Fenoy Rodríguez, N. Fernández Rosales, J.L. Gómez Llorente

Niña con desviación ocular y alteración de la marcha
M. Abad Espadas, M.P. Martín-Tamayo Blázquez,
M. Rodríguez López, E. Pérez García de Blanes

© De Interés Especial

Cambios etiológicos, manifestaciones infrecuentes y presentaciones atípicas de enfermedades infecciosas frecuentes 291
A. Martínez-Roig, F. Moraga-Llop

© Historia de la Medicina y la Pediatría

Enfermedades pediátricas que han pasado a la historia (18). Déficit de cloro en lactantes de origen dietético 292
V.M. García Nieto, M. Zafra Anta, E. Garín

© Representación del niño en la pintura española

Marcelina Poncela, pintora naturalista 293
J. Fleta Zaragoza

Noticias 294

(★)





Directora Ejecutiva

Executive director

M.I. Hidalgo Vicario, MD, PhD
Madrid

Subdirectores Ejecutivos

Deputy Executive Directors

J. de la Flor i Brú, MD
Barcelona

T. de la Calle Cabrera, MD, PhD
Salamanca

Jefe de Redacción

Managing Editor

J. Pozo Román, MD, PhD
Madrid

Consejo Editorial *Editorial Board*

S. Ammerman, MD
San Francisco (EE. UU.)

J. Brea del Castillo, MD, PhD
República Dominicana

J. Campistol Plana, MD, PhD
Barcelona

A. Cartón Sánchez, MD, PhD
Madrid

A. Clement Corral, MD, PhD
París (Francia)

C. Coronel Rodríguez, MD, PhD
Sevilla

M. Esquerda Areste, MD, PhD
Lérida

V. Fumadó Pérez, MD, PhD
Barcelona

M. García Boyano, MD
Madrid

V. García Nieto, MD, PhD
Canarias

F. García-Sala Viguer, MD
Valencia

A. Girard, MD, PhD
Argentina

D. Gómez de Andrés, MD, PhD
Barcelona

M. Güemes Hidalgo, MD, PhD
Madrid

J. López Ávila, MD, PhD
Salamanca

J.C. López Robledillo, MD, PhD
Madrid

F. López Sánchez, PhD
Salamanca

R. de Lucas Laguna, MD, PhD
Madrid

N. Manrique Martínez, MD, PhD
Valencia

V. Martínez Suárez, MD, PhD
Asturias

J.M. Marugán de Miguelsanz, MD, PhD
Valladolid

J.J. Menéndez Suso, MD, PhD
Madrid

P. Moleiro, MD
Portugal

F. Moraga Llop, MD, PhD
Barcelona

M.T. Muñoz Calvo, MD, PhD
Madrid

J. Naranjo, MD, PhD
Ecuador

I. Noriega Echevarría, MD, PhD
Madrid

J.A. Ortega García, MD, PhD
Murcia

J. Pellegrini Belinchón, MD, PhD
Salamanca

D. Rodríguez Álvarez, MD
Madrid

J. Rodríguez Contreras, MD, PhD
Madrid

P. Rodríguez Hernández, MD, PhD
Canarias

P. Sánchez Masqueraque, MD, PhD
Madrid

L. Sánchez Santos, MD, PhD
Santiago de Compostela

F. Santos Simarro, MD, PhD
Mallorca

T. Silber, MD, PhD
Washington (EE. UU.)

S. Walton Betancourth, MD
Londres (Inglaterra)

Traducciones al inglés *English translations*

M. Güemes Hidalgo, MD, PhD
Madrid

Junta Directiva de la SEPEAP

Presidente de Honor
† F. Prandi Farras

Presidente de Honor
J. del Pozo Machuca

Presidente
C. Coronel Rodríguez

Vicepresidente
F.J. Pellegrini Belinchón

Secretaría General
B. Aguirrezabalaga González

Tesorero
A. Hernández Hernández

Presidente de la Fundación Prandi
F. García-Sala Viguer

Vocales
G. García Ron
M.A. Learte Álvarez
R. Mazas Raba
B. Pelegrín López
M.C. Sánchez Jiménez

Director Fundador

J. del Pozo Machuca

Director de la WEB

J. López Ávila

Vocales Regionales

Andalucía occidental y Extremadura
L. Ortiz González

Andalucía oriental
J.M. González Pérez

Aragón, La Rioja y Soria
J. Sánchez Gimeno

Asturias-Cantabria-Castilla y León
M.M. Matilla Barba

Baleares
E. Verges Aguiló

Canarias. Las Palmas
G. Cabrera Roca

Canarias. Tenerife
G. Perera de León

Castilla-La Mancha
J.A. González Mateos

Cataluña
J. de la Flor i Bru

Comunidad Valenciana
R. Mínguez Verdejo

Galicia
M. Sampedro Campos

Madrid
M. Villa Arranz

Murcia
M.L. García Mancebo

Navarra
R. Pèlach Pániker

Grupos de Trabajo (Coordinadores)

Actualizaciones Bibliográficas
J. López Ávila

Asma y Alergia
F.J. Pellegrini Belinchón

Dermatología
B. Pelegrín López

Docencia y MIR
O. González Calderón

Dolor
I. Manrique Martínez

Educación para la Salud y Hábitos de Vida Saludables
R. Mazas Raba, E. Pérez Martínez

Gastroenterología y Nutrición
A. Hernández Hernández

Investigación y Calidad
V. Martínez Suárez

Neonatología y Lactancia Materna
F. García-Sala Viguer

Neurodesarrollo
A. García Ron

Pediatría Social
J. García Pérez

Simulación
L. Sánchez Santos

Sueño
R. Mínguez Verdejo, T. de la Calle Cabrera

Técnicas Diagnósticas en A.P.
J. de la Flor i Brú

Temas Profesionales
A. Hernández Hernández

Vacunas
B. Aguirrezabalaga González



En portada

Los exantemas, en muchos casos, son clínicamente indistinguibles y serán los signos y síntomas acompañantes, asociados a las características de la erupción cutánea, y una adecuada historia clínica detallada, los factores que determinen la sospecha de la etiología de la enfermedad vírica exantemática. En otras ocasiones, el exantema es tan característico que puede llevar a un diagnóstico de seguridad.

Pediatría Integral on-line y normas de publicación:
www.pediatriaintegral.es

Periodicidad:
8 números / año

Suscripción:
Gratuita para los socios de SEPEAP (excepto gastos de envío). Los no socios deberán contactar con la Secretaría Técnica por correo electrónico.

Secretaría Técnica:
secretaria@pediatriaintegral.es

Publicidad:
publicidad@pediatriaintegral.es

PEDIATRÍA INTEGRAL (Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria) es el órgano de Expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP).

PEDIATRÍA INTEGRAL publica artículos en castellano que cubren revisiones clínicas y experimentales en el campo de la Pediatría, incluyendo aspectos bioquímicos, fisiológicos y preventivos. Desde el año 2020 se realiza la corrección por pares de todos los artículos de formación continuada. En 2021 se inicia la traducción de un artículo de cada número al inglés. Acepta contribuciones de todo el mundo bajo la condición de haber sido solicitadas por el Comité Ejecutivo de la revista y de no haber sido publicadas previamente ni enviadas a otra revista para consideración.

PEDIATRÍA INTEGRAL acepta artículos de revisión (bajo la forma de estado del arte o tópicos de importancia clínica que repasan la bibliografía internacional más relevante) y cartas al editor (como fórum para comentarios y discusiones acerca de la línea editorial de la publicación).

PEDIATRÍA INTEGRAL publica, desde 2016, ocho números al año y un número extraordinario con las actividades científicas del Congreso Anual de la SEPEAP.

PEDIATRÍA INTEGRAL se puede consultar y/o descargar gratuitamente en formato PDF desde www.pediatriaintegral.es.

© Reservados todos los derechos. Absolutamente todo el contenido de PEDIATRÍA INTEGRAL (incluyendo título, cabecera, mancha, maquetación, idea, creación) está protegido por las leyes vigentes referidas a los derechos de propiedad intelectual.

Todos los artículos publicados en PEDIATRÍA INTEGRAL están protegidos por el Copyright, que cubre los derechos exclusivos de reproducción y distribución de los mismos. Los derechos de autor y copia (Copyright) pertenecen a PEDIATRÍA INTEGRAL conforme lo establecido en la Convención de Berna y la Convención Internacional del Copyright. Todos los derechos reservados.

Además de lo establecido específicamente por las leyes nacionales de derechos de autor y copia, ninguna parte de esta publicación puede ser

reproducida, almacenada o transmitida de forma alguna sin el permiso escrito y previo de los editores titulares del Copyright. Este permiso no es requerido para copias de resúmenes o abstracts, siempre que se cite la referencia completa. El fotocopiado múltiple de los contenidos siempre es ilegal y es perseguido por ley.

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 534 bis del Código Penal vigente en España, podrán ser castigados con penas de multa y privación de libertad quienes reprodujeren o plagiaran, en todo o en parte, una obra literaria, artística o científica fijada en cualquier tipo de soporte sin la preceptiva autorización.

La autorización para fotocopiar artículos para uso interno o personal será obtenida de la Dirección de PEDIATRÍA INTEGRAL. Para librerías y otros usuarios el permiso de fotocopiado será obtenido de Copyright Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Service o sus Agentes (en España, CEDRO, número de asociado: E00464), mediante el pago por artículo. El consentimiento para fotocopiado será otorgado con la condición de quien copia pague directamente al centro la cantidad estimada por copia. Este consentimiento no será válido para otras formas de fotocopiado o reproducción como distribución general, reventa, propósitos promocionales y publicitarios o para creación de nuevos trabajos colectivos, en cuyos casos deberá ser gestionado el permiso directamente con los propietarios de PEDIATRÍA INTEGRAL (SEPEAP). ISI Tear Sheet Service está autorizada por la revista para facilitar copias de artículos sólo para uso privado.

Los contenidos de PEDIATRÍA INTEGRAL pueden ser obtenidos electrónicamente a través del Website de la SEPEAP (www.sepeap.org).

Los editores no podrán ser tenidos por responsables de los posibles errores aparecidos en la publicación ni tampoco de las consecuencias que pudieran aparecer por el uso de la información contenida en esta revista. Los autores y editores realizan un importante esfuerzo para asegurar que la selección de fármacos y sus dosis en los textos están en concordancia con la práctica y recomendaciones actuales en el tiempo de publicación.

No obstante, dadas ciertas circunstancias, como los continuos avances en la investigación,

cambios en las leyes y regulaciones nacionales y el constante flujo de información relativa a la terapéutica farmacológica y reacciones de fármacos, los lectores deben comprobar por sí mismos, en la información contenida en cada fármaco, que no se hayan producido cambios en las indicaciones y dosis, o añadido precauciones y avisos importantes. Algo que es particularmente importante cuando el agente recomendado es un fármaco nuevo o de uso infrecuente.

La inclusión de anuncios en PEDIATRÍA INTEGRAL no supone de ninguna forma un respaldo o aprobación de los productos promocionales por parte de los editores de la revista o sociedades miembros, del cuerpo editorial y la demostración de la calidad o ventajas de los productos anunciados son de la exclusiva responsabilidad de los anunciantes.

El uso de nombres de descripción general, nombres comerciales, nombres registrados... en PEDIATRÍA INTEGRAL, incluso si no están específicamente identificados, no implica que esos nombres no estén protegidos por leyes o regulaciones. El uso de nombres comerciales en la revista tiene propósitos exclusivos de identificación y no implican ningún tipo de reconocimiento por parte de la publicación o sus editores.

Las recomendaciones, opiniones o conclusiones expresadas en los artículos de PEDIATRÍA INTEGRAL son realizadas exclusivamente por los autores, de forma que los editores declinan cualquier responsabilidad legal o profesional en esta materia.

Los autores de los artículos publicados en PEDIATRÍA INTEGRAL se comprometen, por escrito, al enviar los manuscritos, a que son originales y no han sido publicados con anterioridad. Por esta razón, los editores no se hacen responsables del incumplimiento de las leyes de propiedad intelectual por cualesquiera de los autores.

PEDIATRÍA INTEGRAL se imprime solo bajo demanda y el papel que utiliza en su impresión cumple con certificaciones de calidad y sostenibilidad como PEFC, Ecolabel, ISO 9001, ISO 9706, ISO 50001, ISO 14001, ECF, OSHAS 18001 y EMAS, entre otras.



Tema: Síndromes febriles y patología infecciosa frecuentes en pediatría de Atención Primaria.
Expediente nº 07-AFOC-04166.4/2023. 4,0 créditos.

Actividad acreditada por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid-Sistema Nacional de Salud.

Los créditos de formación continuada no son aplicables a los profesionales que estén formándose como especialistas en Ciencias de la Salud. Puede consultarse información sobre la acreditación de formación continuada sanitaria en: www.madrid.org

Visite la web oficial de la Sociedad: www.sepeap.org, allí encontrará:

- Información actualizada
- Boletín de inscripción a la SEPEAP (gratuito para los MIR de pediatría: los años de residencia)
- Normas de publicación
- Cuestionario on-line para la obtención de créditos
- Encuesta de satisfacción

También puede consultar la revista en su edición electrónica:
www.pediatriaintegral.es



sepeap
Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



FUNDACIÓN PRANDI
DE PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA

Edita

Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP)

ISSN versión impresa: 1135-4542

ISSN versión en línea: 2695-6640

SVP: 188-R-CM

Depósito Legal M-13628-1995

Secretaría de redacción

secretaria@pediatriaintegral.es

Publicidad

publicidad@pediatriaintegral.es

Continuing Education Program in Community Pediatrics

Summary



INFECTIOUS DISEASE (I)

Editorial


Importance of antibiotic optimization programs in primary care 236
S. Bonet Monné

Topics on Continuous Training in Paediatrics (*)

Fever without source 240
J.A. Alonso Cadenas, M. de la Torre Espí

Recurrent infections in children 249
J. Ruiz Contreras

Trad-inglés/ Fever of unknown origin 257
M. García Lorenzo, S. Melendo Pérez, P. Soler Palacín

On-line version also available in English 

Influenza: an update 269
J. de la Flor i Brú and VACAP Group

Viral skin rashes 278
J. Pellegrini Belinchón, G. García Ron

© The Resident's Corner

Clinical Case-Residents. Make your diagnosis

Jaundice and hypoglycemia in a term newborn. Differential diagnosis
S. Ibáñez Marín, A. Fenoy Rodríguez, N. Fernández Rosales, J.L. Gómez Llorente

Girl with ocular deviation and gait disturbance 290
M. Abad Espadas, M.P. Martín-Tamayo Blázquez,
M. Rodríguez López, E. Pérez García de Blanes

© Of Special Interest

Etiologic changes, rare manifestations and atypical presentations of common infectious diseases 291
A. Martínez-Roig, F. Moraga-Llop

© History of Medicine and Pediatrics

**Pediatric diseases that have gone down in history (18).
Dietary deficiency of chloride in infants** 292
V.M. García Nieto, M. Zafra Anta, E. Garín

© Representation of children in Spanish painting

Marcelina Poncela, naturalist painter 293
J. Fleta Zaragoza

News 294

(*)



Importancia de los programas de optimización de antibióticos (PROA) en la Atención Primaria

S. Bonet Monné

Servicio de Atención Primaria Baix Llobregat Centre. Dirección de Atención Primaria Costa de Ponent. Cornellà de Llobregat. Barcelona

Los antibióticos (AB) son medicamentos que han mostrado una elevada reducción de la morbimortalidad en el tratamiento de infecciones bacterianas en humanos, siendo su eficacia superior a la descrita para la mayoría de otros grupos terapéuticos utilizados en otras patologías^(1,2).

Los AB actúan reduciendo el crecimiento, impidiendo la multiplicación o causando la muerte de las bacterias, y se utilizan en la prevención y el tratamiento de las infecciones bacterianas. El acceso a estos medicamentos se considera uno de los pilares básicos de la cobertura sanitaria universal⁽³⁾, sin embargo, el uso inadecuado de los mismos, preocupa a nivel mundial, por ser uno de los principales factores de riesgo asociado al desarrollo de resistencias por parte de las bacterias, pudiendo contribuir al: incremento de gérmenes multirresistentes, incremento de la mortalidad asociada y aparición de epidemias. La resistencia a los antimicrobianos (RAM) se considera, por tanto, un problema de salud individual y de salud pública^(4,5).

La RAM es un fenómeno de etiología múltiple. Los microorganismos, con el tiempo, pierden la sensibilidad a los antimicrobianos a través de la selección y transmisión de diversos mecanismos: los microorganismos presentan capacidad de adaptación, lo que se llamaría resistencia natural o intrínseca, por otro lado, estaría la resistencia adquirida debida a la modificación de la carga genética de los microorganismos, que aparece, sobre todo, por mutación cromosómica o por mecanismos de transferencia genética de bacteria a bacteria a través de plásmidos, transposones o integrones. El consumo de antibióticos influye no solo en las resistencias de bacterias patógenas, sino también de las saprofitas y oportunistas, produciéndose una presión selectiva sobre las bacterias sensibles y perpetuándose las cepas resistentes. Esta capacidad de generar resistencias de los microorganismos, por el uso excesivo e inadecuado de los mismos, es lo que se ha llamado “efecto ecológico de los AB”⁽⁶⁻⁸⁾.

La sobreexposición a AB, no es solo en el uso humano, sino que es especialmente elevada en la industria ganadera, las piscifactorías y la agricultura. En este sentido, cada vez más, se utiliza el concepto de visión global de “One Health”, que reconoce que la salud humana, la sanidad animal y el medioambiente están entrelazados^(4,5,9).

En Europa, se calcula que en el 2008, fallecieron aproximadamente 25.000 personas por infecciones producidas por

microorganismos resistentes y, si no cambia el escenario, se estima que en el 2050 el número de muertes atribuibles a infecciones multirresistentes podría alcanzar los 10 millones al año (390.000/año en Europa y 40.000/año en España), y sería la primera causa de muerte, superior a las producidas por otras enfermedades como el cáncer⁽¹⁰⁾. A esta situación, especialmente preocupante, hay que añadir las escasas perspectivas de desarrollo en los últimos años de nuevos antibacterianos^(11,12).

España es uno de los países de la Comunidad Europea con un mayor consumo de AB por habitante (entre los 6 primeros en el 2021)⁽⁴⁾, hecho que ha condicionado peores datos de sensibilidad de ciertas bacterias a determinados AB en relación a otros países, como por ejemplo de: *Escherichia Coli* a quinolonas^(5,10). En los últimos años, se ha observado cierta tendencia a la reducción en el uso de AB⁽⁴⁾, efecto más pronunciado durante la pandemia, registrándose una reducción, por ejemplo, en la comunidad de Asturias del 23,64 % del 2019 al 2020 (recetas oficiales)⁽¹³⁾. Esta reducción durante la pandemia se produjo, en parte, por el impacto de las medidas aplicadas durante la pandemia (confinamiento, uso de mascarillas, menor socialización), que propició una reducción de la incidencia de determinados procesos infecciosos, sobre todo respiratorios⁽¹⁴⁾. Con la vuelta a la “normalidad” preocupa especialmente, que vuelva a incrementarse el uso inadecuado de los AB.

En este contexto de sobreutilización de AB y la aparición de gérmenes multirresistentes, hace años se empiezan a desarrollar a nivel mundial los llamados “*antimicrobial stewardship programs*”^(15,16) que, por no disponer de una traducción equivalente del inglés, se han traducido como: Programas de Optimización del uso de antimicrobianos (PROA).

Estos programas tienen como objetivos comunes: 1) mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones en el ámbito hospitalario y en la comunidad; 2) minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos (incluyendo aquí la aparición y diseminación de resistencias), preservando el ecosistema; y 3) garantizar la utilización de tratamientos coste-efectivos. Los PROA son, por tanto, programas de mejora de la calidad.

Existen un gran número de publicaciones científicas, programas y documentos relacionados con políticas de uso de AB (mostramos en la tabla I, un resumen de las políticas europeas más recientes).

En España, se empezaron a desarrollar e implementar los PROA en los hospitales, de manera más generalizada, a partir del 2012⁽⁶⁾ y, posteriormente, se han ido extendiendo en el ámbito de la comunidad. Hay que tener en cuenta, que es justamente en la comunidad, donde se diagnostican y resuelven la mayor parte de los procesos infecciosos y donde hay la mayor utilización de AB (80 % aproximadamente del total) y es, por tanto, en la comunidad, donde los PROA pueden tener un mayor impacto y donde existe una gran oportunidad de mejora⁽⁴⁾. En el 2014, se publica la primera edición de Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos (PRAN)⁽⁹⁾.

Es importante que los programas PROA se articulen conjuntamente con los programas territoriales de prevención y control de infecciones y que tengan apoyo institucional, y que exista una estrecha colaboración con otras áreas, como pueden ser las relacionadas con veterinaria y agricultura, con el objetivo de lograr una salud óptima para las personas, los animales y el medioambiente.

Estos programas orientados a la utilización responsable de los AB, implican el uso de los mismos solo en casos necesarios, la selección óptima (utilizar siempre que sea pertinente el AB sensible de menor espectro bacteriano, para preservar los de mayor espectro para situaciones más graves o complicadas), la dosis, la vía de administración y la duración más adecuada.

En cada comunidad, antes de que aparecieran los PROA como tales, desde hace años se han ido desarrollados proyectos relacionados con el uso adecuado de AB; así, por ejemplo, en Cataluña, en la Atención Primaria del sistema de salud público, hace más de 25 años que existen políticas relacionadas con la hiperprescripción y la selección de AB. Desde 1998,

se monitorizan estos datos de manera sistemática en todos los equipos de Atención Primaria (EAP), en los médicos de medicina de familia y en otros especialistas como: pediatras, ginecólogos, médicos de servicios de urgencias en Atención Primaria y odontólogos. En el 2003, estos indicadores en médicos de familia y pediatras del *Institut Català de la Salut* (ICS) se asocian a incentivos económicos y a partir del 2006, se amplían estos incentivos a los EAP. Actualmente, se mantienen estos indicadores a nivel de los EAP, y los incentivos individuales se pactan (o no) en función de cada territorio.

En el 2006 se crea el sistema de vigilancia unificado de las infecciones nosocomiales en los hospitales de Cataluña (VINCat), como programa adscrito al *Servei Català de la Salut*. Este programa se creó ante la necesidad de disponer de datos sistematizados de infecciones, con el fin de establecer protocolos comunes para intentar reducir las tasas de infecciones nosocomiales.

A partir del 2019, el programa del VINCat se amplía y se crea: el programa de VINCat PROA comunitario (2019), el programa VINCat-PROA-de Pediatría (2019) y el programa VINCat -PROA-Socio sanitario (2020).

En relación a los PROA comunitarios, se constituye un programa para cada Área de Gestión Asistencial (AGA), que corresponderían a los equipos de Atención Primaria que comparten un mismo hospital de referencia (43 AGAs en Cataluña).

Cada PROA Comunitario en Cataluña, está constituido por un equipo de profesionales multidisciplinar (Tabla II).

Desde el VINCat, se proporcionan a cada PROA de los diferentes territorios (AGAs), los datos de consumo local de

Tabla I. Ejemplos de políticas europeas de uso racional de antibióticos

2011: la **Comisión Europea** establece la necesidad de crear una estrategia común europea para valorar y afrontar el problema del desarrollo de resistencia a los antimicrobianos (RA) y solicita a los Estados miembros un Plan de Acción frente a las mismas⁽¹⁷⁾

2012: el **Consejo de la Unión Europea** insta a un abordaje conjunto al problema de las resistencias antimicrobianas⁽³⁾

2012: se publica en España, el **documento de consenso de los Programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA)** en el ámbito hospitalario. Documento elaborado y consensado por: la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas (SEIMC), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH)⁽¹⁸⁾

2014: el **Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de la Salud y la Conferencia Intersectorial de Agricultura** desarrollan y aprueban el primer Plan Nacional de Resistencias a Antibióticos (PRAN) en España, con un periodo de vigencia de 5 años (2014-2018). En este programa se solicita a las diferentes comunidades, la implementación de Programas de Optimización de Uso de Antibióticos (PROA), tanto en el ámbito hospitalario como en la Atención Primaria⁽⁹⁾

2019: se aprueba en España el **segundo PRAN 2019-2021**, para seguir avanzando sobre la base ya construida con los mismos objetivos⁽¹⁹⁾

2021: los Estados miembros en Europa solicitaron a la Organización Mundial de la Salud (OMS) una guía para la implantación de las actividades destinadas a la optimización de los antimicrobianos y se elabora el documento: **Orientaciones Normativas** sobre las Actividades Integrales para la Optimización de los Antimicrobianos⁽³⁾

2023: en España se desarrollan las **recomendaciones para la acreditación de los PROA comunitarios**⁽²⁰⁾

Tabla II. Componentes de los equipos PROA comunitarios en Cataluña

- Un médico/a de familia (como mínimo)
- Un pediatra
- Un farmacólogo/a clínico o farmacéutico/a de Atención Primaria
- Un enfermero/a de Atención Primaria
- Un médico/a de centro de urgencias de Atención Primaria
- Un farmacéutico/a comunitario

Se considera conveniente, en estos equipos, incorporar:

- Representantes de los centros sociosanitarios
- Representantes de los centros de Atención a la salud sexual y reproductiva
- Para asegurar la coordinación con el PROA hospitalario del territorio:
 - Un referente en enfermedades infecciosas del hospital
 - Un referente en microbiología del hospital
 - Un referente de urgencias del hospital
 - Un farmacéutico/a del hospital

AB y de adecuación de los mismos, asociados a las patologías más prevalentes (Fig. 1). Es desde el VINCat también que, en colaboración estrecha con los diferentes servicios de microbiología del sistema sanitario público, se proporcionan anualmente los datos de sensibilidad microbiológica testados en muestras de la comunidad de los gérmenes más prevalentes del territorio, comparados con los de Cataluña (Tablas III y IV). Estos datos han permitido a los grupos PROA comunitarios en Cataluña:

- Disponer a nivel local por territorios, del perfil de sensibilidad a AB de muestras obtenidas en la comunidad de diferentes patógenos, diferenciadas según población pediátrica o adulta.
- Reducir el uso de AB del grupo de las fluoroquinolonas en las infecciones urinarias no complicadas de la mujer adulta.
- Reforzar el uso del test de diagnóstico rápido (TDR) para estreptococo beta hemolítico, como herramienta para la toma de decisión sobre el tratamiento antibiótico o no en la faringoamigdalitis.
- Establecer criterios de codificación diagnóstica para mejorar y simplificar la codificación de las principales patologías infecciosas.
- Detectar áreas de mejora en el uso de AB a nivel local y priorizar intervenciones.

Es por todo lo anteriormente mencionado, que consideramos necesario para seguir avanzando en el uso adecuado de los AB, implementar, desarrollar y ampliar las funciones de los programas PROA en la comunidad.

Frente a la política del uso adecuado de AB, hay que tener en cuenta que siempre pueden aparecer situaciones excepcionales, como la aparición de nuevas pandemias o el desabastecimiento de antibióticos en presentaciones pediátricas, como ha ocurrido durante el 2022, que dificultan la práctica asistencial, así como la implementación de estos programas.

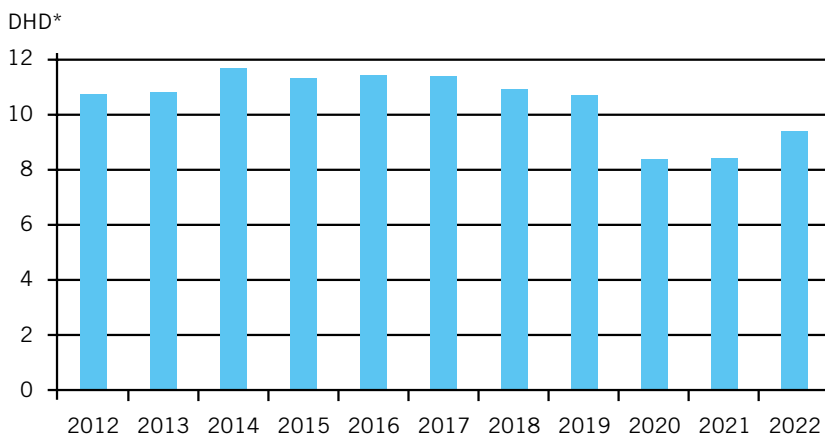


Figura 1. Evolución del consumo de antibióticos en DHD en la comunidad de Cataluña. Fuente: aplicación de Farmacia del Institut Català de la Salut v1.0.

*Dosis Diaria Definida (DDD), por cada mil habitantes y día (DHD). Los datos locales mostrados no se pueden comparar con datos de estudios europeos por estar ponderados por el grado de envejecimiento de la población y por utilizar DDD de amoxicilina y amoxicilina + ácido clavulánico a 1.500 mg de amoxicilina (en Europa, la DDD de amoxicilina utilizada es de 1.000 mg), pero los datos sí sirven para evaluar el uso de AB según los diferentes años.

Tabla III. Sensibilidad antibiótica comunitaria en pediatría de los microorganismos causantes de infecciones del tracto urinario y del sistema respiratorio en Cataluña (periodo 2020-2021)

Micro-organismo	Antibiótico	Total 2020 (n total)	Total 2021 (n total)
E. coli	% casos BLEE*	2,9 % (1.611)	2,9 % (2.157)
	% S amoxicilina / clavulánico	82,1 % (1.816)	82,2 % (2.153)
	% S carbapenems	99,2 % (1.773)	100,0 % (2.022)
	% S cefalosporinas 3ª gen.	96,3 % (1.815)	96,7 % (2.150)
	% S cefuroxima	95,1 % (1.815)	95,2 % (2.114)
	% S cotrimoxazol	76,8 % (1.817)	78,6 % (2.154)
	% S fosfomicina	98,7 % (1.815)	98,7 % (2.149)
H. influenzae	% S ampicilina	76,5 % (115)	78,9 % (218)
	% S cefotaxima	93,5 % (78)	97,8 % (91)
S. pneumoniae	% S eritromicina	78,2 % (78)	80,4 % (92)
	% I penicilina	9,4 % (74)	7,4 % (94)
	% R penicilina	4,0 % (74)	2,2 % (91)
	% S penicilina	86,6 % (75)	90,9 % (99)
	% S clindamicina	98,1 % (377)	93,8 % (179)
S. pyogenes	% S eritromicina	94,7 % (381)	89,9 % (179)
	% S penicilina	100,0 % (379)	100,0 % (181)

*BLEE: β-lactamasas de espectro extendido. Adaptada del informe: *Vigilància de les infeccions relacionades amb l'atenció sanitària a Catalunya (VINCat): informe anual 2021*. Barcelona: Departament de Salut; 2022. Disponible en: <https://hdl.handle.net/11351/8292>.

Bibliografía

1. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. JAMA. 1999; 281: 61-6. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/768249>.

Tabla IV. Sensibilidad antibiótica comunitaria en adultos de los microorganismos causantes de infecciones del tracto urinario y del sistema respiratorio en Cataluña (periodo 2020-2021)

Micro-organismo	Antibiótico	Total 2020 (n total)	Total 2021 (n total)
E. coli	% casos BLEE*	9,2% (51.414)	8,6% (69.409)
	% S amoxicilina / clavulánico	75,4% (57.641)	78,0% (68.881)
	% S carbapenems	99,9% (54.560)	99,9% (67.252)
	% S cefalosporinas 3ª gen.	90,3% (57.554)	90,8% (68.626)
	% S cefuroxima	86,3% (57.415)	86,9% (68.874)
	% S cotrimoxazol	73,6% (57.622)	75,7% (68.923)
	% S fosfomicina	96,6% (57.316)	96,3% (68.907)
	% S nitrofurantoina	98,4% (57.259)	98,8% (67.676)
	% S quinolonas	72,4% (55.549)	74,3% (68.940)
H. influenzae	% S amoxicilina/clavulánico	94,8% (1.808)	93,9% (1.148)
	% S ampicilina	78,3% (1.802)	78,0% (1.149)
	% S quinolonas	94,6% (1.674)	95,1% (1.142)
S. pneumoniae	% S amoxicilina	89,1% (918)	91,5% (804)
	% S eritromicina	72,4% (1.306)	75,1% (986)
	% S levofloxacina	96,3% (1.157)	97,2% (886)
	% S penicilina	97,5% (1.276)	97,8% (972)
S. pyogenes	% S clindamicina	86,0% (250)	76,3% (199)
	% S eritromicina	82,8% (251)	70,7% (198)
	% S penicilina	100,0% (254)	100,0% (199)

*BLEE: *β-lactamasas de espectro extendido*. Adaptada del informe: *Vigilància de les infeccions relacionades amb l'atenció sanitària a Catalunya (VINCat): informe anual 2021*. Barcelona: Departament de Salut; 2022. Disponible en: <https://hdl.handle.net/11351/8292>.

- Paul M, Shani V, Mughtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54: 4851-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.00627-10>.
- Orientaciones normativas de la OMS sobre las actividades integrales para la optimización de los antimicrobianos. Organización Mundial de la Salud; 2021. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.S. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342644/9789240031203-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) Annual Epidemiological Report for 2021. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ESAC-Net_AER_2021_final-rev.pdf.
- Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2020 data 2022. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Joint-WHO-ECDC-AMR-report-2022.pdf>.
- Oxford J, Kozlov R. Antibiotic resistance – a call to arms for primary healthcare providers. *Int J Clin Pract Suppl*. 2013; 180: 1-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ijcp.12334>.
- Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2010; 74: 417-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-10>.
- Celis Bustos YA, Rubio VV, Camacho Navarro MM. Perspectiva histórica del origen evolutivo de la resistencia a antibióticos. *Rev. colomb. Biotecnol*. 2017; 192: 105. Disponible en: <https://doi.org/10.15446/rev.colomb.biote.v19n2.69501>.
- Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Madrid. 1ª ed.: 2014. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/v2/docs/plan-estrategico-antimicrobianos-AEMPS.pdf>.
- O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. Review on Antimicrobial Resistance. 2016. Disponible en: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf.
- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48: 1-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1086/595011>.
- Vila J, Rodríguez-Baño J, Gargallo-Viola D. Prudent use of anti-bacterial agents: are we entering in an era of infections with no effective antibacterial agents? What can we do? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28: 577-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2010.09.002>.
- Nicieza García ML, Pérez Solís P, Gómez de Oña C, Suárez Gil P, Rolle Sónora V, Suárez Mier B. Consumo de antibióticos en atención primaria en población adulta de Asturias durante el periodo 2014-2020. *Aten Primaria*. 2022; 54: 102261. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102261>.
- Kuitunen I, Artama M, Mäkelä L, Backman K, Heiskanen-Kosma T, Renko M. Effect of Social Distancing Due to the COVID-19 Pandemic on the Incidence of Viral Respiratory Tract Infections in Children in Finland During Early 2020. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 390: e423-7. Disponible en: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2020/12000/Effect_of_Social_Distancing_Due_to_the_COVID_19.7.aspx.
- Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America; Pediatric Infectious Diseases Society. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012.
- Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 62: e51-77. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw118>.
- Comunicación de la comisión al parlamento europeo del Plan de acción contra la amenaza creciente de las resistencias bacterianas. Comisión Europea Bruselas. 2011. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=C OM:2011:0748:FIN:ES:PDF>.
- Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Álvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30: 22.e1-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.09.018>.
- Plan nacional frente a la resistencia a los antibióticos (PRAN) 2019-2021. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Madrid. 2019. Disponible en: https://resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/2022-04/pran_2019-2021_0.pdf.
- Norma para la certificación de los equipos PROA Comunitarios. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Madrid. 2023. Disponible en: https://resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/2023-02/CertificaPROA%20Normativa%20COMUNITARIOS_VF.pdf.

Fiebre sin foco

J.A. Alonso Cadenas, M. de la Torre Espí

Servicio de Urgencias. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid



Resumen

La fiebre sin foco (FSF) es aquel proceso febril de menos de 48-72 horas de evolución en el que no se identifica la causa tras la anamnesis y la exploración física. El origen de la fiebre puede ser vírico o bacteriano. Entre otras causas, existen infecciones bacterianas no invasivas: infección del tracto urinario, neumonía, faringoamigdalitis aguda estreptocócica, gastroenteritis aguda bacteriana, o celulitis; e infecciones bacterianas invasivas: bacteriemia (bacteriemia oculta si el paciente tiene buen estado general), meningitis bacteriana, artritis séptica o neumonía complicada. Las pruebas complementarias en los niños con FSF se realizan en función del estado general, valorado a través del triángulo de evaluación pediátrica (TEP): edad, grado de temperatura y estado de inmunización. El tratamiento y los criterios de evolución clínica varían también según lo anterior; pero, sobre todo, atendiendo al estado general, que es el principal discriminador. El pediatra de Atención Primaria debe saber identificar y tratar al paciente con un TEP inestable hasta su traslado al hospital y, también, derivar a aquellos que se encuentran estables y necesitan pruebas complementarias y observación hospitalaria.

Abstract

Fever without source (FWS) is a febrile process with a course of less than 48-72 hours in which the cause is not identified after performing the history and physical examination. The origin of the fever can be viral or bacterial. Within the latter, there are non-invasive bacterial infections: urinary tract infection, pneumonia, acute streptococcal pharyngitis, acute bacterial gastroenteritis, or cellulitis; and invasive bacterial infections: bacteremia – occult bacteremia if the patient is in good general condition –, bacterial meningitis, septic arthritis, or complicated pneumonia. Complementary tests in children with FWS are conducted based on the following factors: general condition – assessed through the pediatric assessment triangle (PAT) –, age, temperature level, and immunization status. Treatment and criteria for clinical progress vary according to the aforementioned, however, the general condition is the main determinant of having a bacterial infection. The primary care pediatrician must know how to identify a patient with an unstable PAT and manage him during the initial minutes until transferred to the hospital, as well as to refer those who are stable and need additional tests and hospital observation.

Palabras clave: Fiebre sin foco; Bacteriemia; Infección urinaria; Procalcitonina.

Key words: *Fever without source; Bacteremia; Urinary tract infection; Procalcitonin.*

OBJETIVOS

- Identificar a los lactantes menores de 3 meses de edad con criterios de bajo, intermedio o alto riesgo de infección bacteriana.
- Reconocer a los lactantes de entre 3 y 24 meses de edad que necesitan pruebas complementarias.
- Adecuar las indicaciones para realizar una punción lumbar.
- Tratar con un antibiótico solo a aquellos niños con riesgo de tener una infección bacteriana.

Introducción

Se define fiebre sin foco, como aquel proceso febril ($T^{\circ} >38^{\circ}\text{C}$), con menos de 48-72 horas de evolución, y en el que ni la historia clínica, ni la exploración identifican la causa.

La fiebre es un motivo de consulta muy frecuente en Pediatría, tanto en Atención Primaria (20 % de los episodios agudos) como en los servicios de urgencias infantiles (30 % de los episodios). Nuestros propios datos así lo corroboran: en el año 2022, de los 77.712 episodios atendidos en el servicio de urgencias del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid,

22.226 (28,6 %) tenían como principal motivo de consulta la fiebre. A pesar de ser tan frecuente, genera mucha ansiedad en los cuidadores, lo que provoca que consulten pronto con cuadros poco evolucionados, sobre todo si son lactantes. Por ejemplo, alrededor del 50 % de los niños menores de 3 meses con fiebre son evaluados en las primeras 6 horas⁽¹⁾.

La fiebre sin foco (FSF) es aquel proceso febril de menos de 48-72 horas de evolución, en el que no se identifica la causa tras la anamnesis y la exploración física. Habitualmente, se considera fiebre cuando la temperatura es mayor de 38°C a nivel axilar o rectal (siendo la segunda 0,5 grados mayor

que la primera), esta última tomada generalmente en los lactantes menores de 3 meses. No se recomienda la toma de temperatura: oral, en el oído o por infrarrojos con y sin contacto⁽²⁾.

En los niños, el origen de la fiebre suele ser infeccioso. En la mayoría de las ocasiones, se trata de una infección benigna y autolimitada; sin embargo, algo menos del 10 % de los niños tiene una infección bacteriana grave.

Las infecciones bacterianas pueden ser no invasivas (IBNI): infección del tracto urinario (ITU), neumonía, faringoamigdalitis aguda estreptocócica, gastroenteritis aguda, celulitis; o invasivas (IBI): aislamiento de una bacteria patógena en un líquido estéril como: la sangre (bacteriemia), el líquido ceforraquídeo (meningitis bacteriana), el líquido articular (artritis séptica) o la pleura (neumonía complicada)⁽³⁾. Estas últimas asocian mayor morbilidad y mortalidad.

El principal objetivo cuando se atiende a un niño con fiebre sin foco es identificar a todos aquellos que tienen una infección bacteriana invasiva.

El cambio de la situación epidemiológica por las vacunas del *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* y del *Streptococcus pneumoniae* y meningo, junto con la aparición de nuevas pruebas diagnósticas de detección rápida de virus y bacterias, han provocado cambios en las estrategias diagnóstico-terapéuticas de los niños con FSF.

Etiología

La principal causa de la fiebre sin foco en los niños es vírica.

Los virus son la causa principal de FSF en los pacientes pediátricos, siendo los más frecuentes: adenovirus, virus de la gripe, virus herpes 6, enterovirus y parechovirus. La prevalencia de los dos últimos es mayor cuanto menor es la edad del niño y hay que tenerlos en cuenta, sobre todo en los menores de 3 meses de edad.

Lactantes menores de 3 meses

Es un grupo de especial atención, porque la incidencia de IBNI e IBI es mayor que en otras etapas de la vida, debido a que su sistema inmunológico está inmaduro y han recibido pocas dosis de vacunas. Además, las manifestaciones

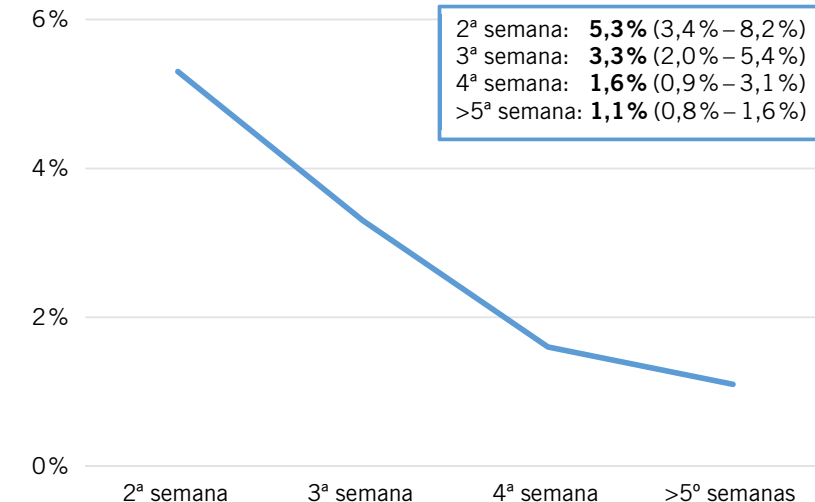


Figura 1. Riesgo de bacteriemia en función de las semanas de vida del lactante.

clínicas de las infecciones son menos evidentes. La prevalencia de infección bacteriana, IBNI e IBI, varía de un estudio a otro en función de los criterios de inclusión. En EE.UU. se suele incluir a todos los lactantes febriles, aunque tengan un foco (prevalencia ≈8 %), y en Europa solo aquellos con FSF (prevalencia ≈20 %). La infección bacteriana más frecuente en estos niños es la ITU. El riesgo de padecer una IBI es inversamente proporcional a la edad del paciente, con una prevalencia global del 2-4 %⁽⁴⁾ (Fig. 1), llegando al máximo en el periodo neonatal. El 5-6 % de los neonatos atendidos en un servicio de urgencias pediátricas serán diagnosticados de una IBI. Las bacterias implicadas con más frecuencia son:

- **Neonatos:** *Escherichia coli* (principal microorganismo), *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, otras enterobacterias y *Listeria monocytogenes*⁽⁵⁾.
- **Lactantes de 1-3 meses de edad:** *E. coli*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *L. monocytogenes*⁽⁵⁾.

Lactantes de 3-24 meses de edad

Tienen una menor incidencia de IBNI e IBI que los lactantes menores de 3 meses pero es el grupo de edad con mayor incidencia de bacteriemia oculta (BO), aislamiento de una bacteria patógena en la sangre de un paciente con buen estado general. Se ha descrito en algún estudio⁽⁶⁾ que, tras la introducción de la vacuna conjugada 13v, *S. pneumoniae* ha dejado de ser el germen más frecuente (en nuestro país probablemente ha sucedido lo mismo pero no se dispo-

nen de estudios actualizados)⁽⁷⁾, al ser superado por *E. coli*, *Salmonella* spp y *S. aureus*. En la actualidad, la prevalencia de BO en lactantes con FSF y buen estado general es inferior al 1 %, incluso menor del 0,5 % en algunas series⁽⁷⁾.

La ITU también es muy frecuente, siendo la prevalencia máxima en las niñas menores de 2 años y en los niños menores de 6 meses con temperaturas >39°C.

Otras bacterias implicadas en las infecciones en este grupo de edad son: *N. meningitidis*, *Streptococcus pyogenes* y *H. influenzae*.

Niños mayores de 24 meses

La mayoría de las infecciones bacterianas son focales: neumonías, meningitis, o ITU, y en función de la localización predominará un microorganismo u otro.

Evaluación clínica

La edad del paciente, el estado general, el grado de la fiebre y el estado de inmunización, son los factores que determinan la atención inicial de los niños con fiebre sin foco.

Impresión inicial

Es muy importante evaluar el estado general con el triángulo de evaluación pediátrica (TEP), una herramienta desarrollada por la Academia Americana de Pediatría, que proporciona una primera impresión clínica del paciente de forma sencilla y rápida, con lo que se percibe con la vista y el oído⁽⁸⁾, con independencia de la edad y del motivo de consulta.

No se necesita ningún aparato, ni medir constantes vitales, ni siquiera tocar al paciente. La alteración del estado general es el factor de riesgo más importante de presentar una IBI. Los componentes del TEP son:

- **Apariencia** (lado más importante): refleja, en general, la función del sistema nervioso central. Hay que tener en cuenta: el tono, la interactividad, el llanto, si se consuela fácilmente, la mirada y la expresión verbal.
- **Respiración**: hay que evaluar los ruidos respiratorios, la postura (postura de olfateo y en trípede) y la presencia o no de retracciones costales, de cabeceo en los lactantes y de aleteo nasal. Refleja el estado de las funciones de oxigenación y ventilación.
- **Circulación**: determina si el gasto cardíaco y la perfusión de los órganos vitales son adecuados. La palidez, la piel marmórea y la cianosis son indicadores de una circulación reducida en la piel y las membranas mucosas.

Para clasificarlo como estable, los tres lados del TEP deben ser normales.

Anamnesis

Antecedentes personales

Hay que identificar los antecedentes que implican una mayor probabilidad de padecer una infección bacteriana.

- **Periodo neonatal inmediato**: fiebre durante el parto, bolsa rota más de 24 horas, líquido amniótico turbio o fétido, colonización vaginal por *S. agalactiae*, prematuridad, bajo peso, ingreso en una unidad de cuidados intensivos neonatales, realización de algunos procedimientos diagnósticos o terapéuticos (canalización de vía venosa umbilical, cateterismo central, nutrición parenteral, antibioterapia de amplio espectro o ingreso hospitalario prolongado).
- **Lactante de 1-3 meses**: prematuridad, antecedentes de hospitalización, tratamiento antibiótico previo o actual, tratamiento por hiperbilirrubinemia inexplicada, enfermedad de base (p. ej.: inmunodeficiencia, anemia drepanocítica, fibrosis quística, reflujo vesicoureteral y antecedentes de ITU) o tiempo de ingreso prolongado.
- **Lactante de 3-24 meses**: enfermedad de base y tratamiento con fármacos inmunosupresores.

Historia actual

- **Lactantes menores de 3 meses**: se averiguará la repercusión del proceso sobre el estado general: apetito, sueño y llanto. También es de interés el ambiente epidémico y, si es mayor de 2 meses, la fecha de la vacunación. Si la inmunización ha sido reciente, últimas 48 horas y, especialmente, últimas 24 horas, en estos lactantes el riesgo de tener una IBI es bajo y la fiebre suele estar relacionada con la vacuna⁽⁹⁾.
- **Lactantes de 3-24 meses**: el estado general (TEP) y la temperatura son los elementos más importantes para evaluar el riesgo de tener una infección grave.
 - **Fiebre**: se preguntará sobre la temperatura máxima y el tiempo de evolución. Lo más importante es el valor predictivo negativo (riesgo bajo de una infección grave) de una temperatura <39°C en los lactantes con buen estado general.
 - **Estado general**: se indagará sobre el grado de afectación (decaimiento, irritabilidad, actividad, comportamiento).
 - **Búsqueda de síntomas propios de las infecciones más frecuentes**: mucosidad nasal, tos, diarrea, vómitos, etc.
 - **Estado vacunal**: se registrará si está vacunado, principalmente contra *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenzae*, y el número de dosis administradas.
 - **Fecha de la última inmunización**: la DTP produce una reacción febril en las primeras 24-48 horas, que no suele prolongarse más de 2 días. La fiebre tras la vacuna de la triple vírica aparece 7-10 días después y se puede acompañar de un leve exantema.
 - **Otros**: ambiente epidémico y si ha recibido tratamiento antibiótico previo.

Exploración física

Debe continuarse con una exploración física general, prestando especial atención a los signos que orienten a un foco de infección. La medición de constantes vitales se hará según los hallazgos del TEP, en primer lugar, y de la exploración posteriormente: temperatura siempre, frecuencia respiratoria (FR), cardíaca (FC) y saturación de oxígeno

(SO₂) si hay signos de dificultad respiratoria, FC y tensión arterial (TA) si hay signos de inestabilidad hemodinámica (palidez de piel, tiempo de relleno capilar prolongado, etc.).

Pruebas complementarias

Se solicitarán en función de la edad, el estado general, el grado de temperatura y de los hallazgos de la anamnesis y la exploración física.

Menores de 3 meses

En todos los lactantes menores de 3 meses de edad con fiebre sin foco, hay que realizar análisis de sangre y de orina y, en algunos pacientes seleccionados, una punción lumbar.

En época epidémica (bronquiolitis por virus respiratorio sincitial, gripe, SARS-CoV-2 +/- adenovirus), las pruebas de detección rápida de antígenos virales pueden ayudar en la toma de decisiones y evitar algunos análisis de sangre. La inclusión de nuevas pruebas, como las “*Polymerase chain reaction*” (PCR) para enterovirus o parechovirus, si son positivas, pueden identificar lactantes con menor riesgo de tener una IBI, acortando o evitando el tratamiento antibiótico y disminuyendo la estancia hospitalaria en estos pacientes⁽¹⁴⁾. La tecnología de microarrays que permite secuenciar el ARN mensajero del microorganismo que causa la infección analizando su expresión génica, constituye un método rápido y eficaz de detección del patógeno, que será ampliamente usado en el futuro⁽¹⁰⁾. La atención clínica de estos lactantes se muestra en el algoritmo 1⁽¹¹⁾.

- **Análisis de orina**: en los **neonatos de 21 días o menos**, se recomienda recoger directamente una **muestra estéril** (sondaje vesical, micción espontánea o punción suprapúbica) para realizar análisis de orina con tira reactiva (TRO) y urocultivo.

En los **mayores de 21 días**, se puede recoger una primera muestra con **bolsa recolectora**. Si es patológica (leucocituria ≥1+ y/o nitrituria), habría que obtener una nueva muestra estéril para repetir el análisis con TRO y cultivarla si se confirma el resultado patológico. El urocultivo solo se realizará en muestras estériles. La sensibilidad de la leucocituria es del 95 % (intervalo de confianza 95 %, 91-97 %)⁽¹²⁾ e incluso es mayor

si la ITU es bacteriémica. El diagnóstico de ITU se podrá establecer ante la presencia >10.000 unidades formadoras de colonias (ufc) de una bacteria patógena en una muestra obtenida por sondaje vesical y con un resultado patológico del análisis con TRO.

No está claro el diagnóstico, cuando el análisis de orina con TRO es normal y el urocultivo positivo, si se trata de una ITU, una bacteriuria asintomática o incluso una contaminación.

- **Análisis de sangre:** en los algoritmos de FSF (*Step by Step*) siempre se debe solicitar hemograma, procalcitonina (PCT), proteína C-reactiva (PCR) y hemocultivo. La PCT (>0,5 ng/ml) es el parámetro de laboratorio con mayor validez en el diagnóstico de una infección bacteriana, seguida de la PCR (>20 mg/L) y el valor absoluto de los neutrófilos (>10.000/mm³). Ni la leucocitosis ni la leucopenia son útiles como marcadores de IBI⁽¹³⁾. En lactantes con una sospecha de infección por virus herpes simple (VHS) (antecedente de infección materna, vesículas en la exploración física, trombopenia, elevación de GPT), hay que solicitar PCR en plasma para VHS y en las lesiones. También se debe valorar la realización de pruebas microbiológicas virales en sangre (enterovirus, parechovirus) cuando la TRO sea normal. Un resultado positivo de la PCR para enterovirus disminuye de manera significativa el riesgo de IBI (2,6 % vs 0 %)⁽¹⁴⁾. También hay que tener en cuenta la fecha de la inmunización, si fue en las últimas 24 horas y el lactante tiene buen estado general, puede obviarse el análisis de sangre⁽⁹⁾.
- **Punción lumbar:** las indicaciones se muestran en la tabla I. Se añadirá la PCR para VHS en los neonatos con pleocitosis y análisis con tinción de gram negativo (no se objetivan gérmenes). Tienen mayor riesgo de presentar una infección por VHS si: <15 días de vida, antecedente de convulsión, mal estado general, trombopenia, exantema vesicular o prematuridad. En los neonatos con buen estado general y una ITU, el riesgo de tener una meningitis bacteriana es muy bajo⁽¹⁷⁾.
- **Prueba de detección rápida de antígenos virales en nasofaringe (VRS, Influenza, SARS-CoV-2 +/- ade-**

Tabla I. Indicaciones para realizar una punción lumbar en lactantes menores de 3 meses de edad con fiebre sin foco

- Todos los neonatos menores de 21 días de vida con independencia del estado general
- Neonatos menores de 28 días de vida con un triángulo de evaluación pediátrica (TEP) inestable (excepto si está alterado solo el lado respiratorio)
- Valorar en neonatos, entre 22 y 28 días de vida, con un triángulo de evaluación pediátrica estable, si la procalcitonina es ≥0,5 ng/ml, más aún si tiene otro marcador inflamatorio alterado, proteína C-reactiva o valor absoluto de los neutrófilos. La prevalencia de meningitis bacteriana en este grupo es de 0,39-0,46 %⁽¹⁶⁾
- Lactantes mayores de 28 días de vida con signos/síntomas de disfunción neurológica: fontanela abombada, irritabilidad⁽¹⁵⁾

novirus): el rendimiento de estas pruebas depende de que se soliciten en el momento adecuado, durante la epidemia de bronquiolitis o de gripe en épocas de alta circulación de estos virus. Algunos trabajos han demostrado que **el riesgo de IBI es menor en lactantes >28 días de vida con una prueba de detección vírica positiva**, permitiendo en estos pacientes obviar el análisis de sangre, pero no el de orina, ya que la prevalencia de ITU continúa estando entre el 0,8 y el 4,2 %^(18,19).

Estratificación del riesgo de padecer una IBI (bacteriemia/meningitis bacteriana) en los lactantes menores de 3 meses⁽¹⁰⁾

- **Bajo riesgo** (prevalencia de IBI: 0,7 %): lactantes >21 días de vida con TEP estable, análisis de orina con TRO normal, PCT <0,5 ng/ml, PCR ≤20 mg/L y neutrófilos ≤10.000/mm³.
- **Riesgo intermedio** (prevalencia de IBI: 3,4 %): lactantes >21 días de vida con TEP estable, análisis de orina con TRO normal, PCT <0,5 ng/mL + PCR >20 mg/dL o neutrófilos >10.000/mm³.
- **Alto riesgo** (prevalencia de IBI: 7,2 %): TEP alterado, neonatos ≤21

días de vida, lactantes >21 días de vida con análisis de orina con TRO alterada y/o PCT ≥0,5 ng/mL.

Los lactantes de este grupo de edad consultan cada vez más pronto en los SU, lo que podría condicionar el rendimiento de las reglas de predicción clínica. Por el momento no se incluye el tiempo de evolución en las mismas aunque algunos autores aconsejan una actitud más cauta en aquellos que consultan con tiempos más recortados (<2 horas).

Lactantes de 3-24 meses

En función del TEP, la temperatura máxima y el número de dosis recibidas de la vacuna antineumocócica 13v, se estratifica a los lactantes en función del riesgo de presentar una infección bacteriana: IBI e IBNI (Algoritmo 2). No hay consenso en el punto de corte de la temperatura a partir del cual realizar un análisis de sangre, ni de los reactantes de fase aguda (RFA) –PCR, PCT–, en este grupo de edad los valores establecidos se han decidido de manera arbitraria.

- **TEP estable** (buen estado general):
 - **Análisis de orina:** la ITU es la infección bacteriana más frecuente en los lactantes (prevalencia global aproximada del 5 %, aunque las niñas tienen el doble de riesgo que

Tabla II. Principales indicaciones para solicitar un análisis de orina con tira reactiva de orina (recogida con bolsa recolectora de orina)

- Lactantes con cualquier grado de temperatura y antecedentes de infección del tracto urinario o de uropatía
- Niños <12 meses con una temperatura ≥39°C
- Niñas <24 meses con una temperatura ≥39°C

los niños). Las principales indicaciones para solicitar un análisis de orina con TRO (recogida con bolsa recolectora de orina) se muestran en la tabla II. Un resultado patológico en la TRO (leucocituria $\geq 2+$ y/o nitrituria) de una muestra recogida por bolsa, siempre debe ser confirmado en otra muestra estéril y obtener un urocultivo.

- **Análisis de sangre** (hemograma, PCR, PCT y hemocultivo): con la prevalencia actual de BO no está justificada la realización de un análisis de sangre a todos estos lactantes. Aunque no hay consenso, las indicaciones según algunos autores se muestran en la tabla III.
- **Prueba de detección rápida de antígenos virales en nasofaringe** (*Influenza*, adenovirus, SARS-CoV-2):
 - a. **Virus gripe (*Influenza*)** en muestra respiratoria en época epidémica con alta circulación del virus. La prevalencia de IBI es muy baja si el resultado es positivo, aunque siempre se deberá descartar una ITU en todas las niñas menores de 24 meses y en los niños menores de 12 meses, si la temperatura es $>39^{\circ}\text{C}$.
 - b. **Adenovirus** en muestra respiratoria (no presenta patrón estacional), se debe valorar en pacientes preferiblemente menores de 4 años con fiebre mayor de 39°C , en ocasiones, se asocia hiperemia conjuntival. Si se realiza una analítica de sangre en estos lactantes, tendrán leucocitosis y neutrofilia con PCR y PCT generalmente negativas.
- **Radiografía de tórax:** valorar en lactantes, sobre todo, en mayores de 12 meses, con leucocitos $\geq 20.000/\text{mm}^3$ o neutrófilos $\geq 10.000/\text{mm}^3$ y una PCR $>100 \text{ mg/L}^{(21)}$.

- **TEP inestable** (1 lado alterado: la apariencia o la circulación, excluyendo los pacientes con dificultad respiratoria): para evaluar a un lactante con FSF y alteración de la apariencia o de la circulación, es necesario realizar análisis de sangre (hemograma, PCR, PCT y hemocultivo) y de orina con TRO y urocultivo, independientemente del grado de la fiebre. Se considerará realizar una radiografía de tórax, si en la analítica de sangre tiene una leucocitosis $>20.000/\text{mm}^3$ o neutrofilia $>10.000/\text{mm}^3$ y RFA elevados, especialmente una PCR $>100 \text{ mg/L}^{(20)}$. La realización de punción lumbar debe ser individualizada en función de la evolución del paciente.
- **TEP inestable** (2 o 3 lados alterados): se debe considerar que presenta una sepsis hasta que no se demuestre lo contrario y realizar un estudio completo de sepsis.

Niños mayores de 24 meses

El riesgo de presentar una IBI en niños previamente sanos con buen estado general es tan bajo, que no se recomienda la realización de pruebas complementarias de manera rutinaria. Si presentan regular/mal estado general se debe realizar estudio de sepsis.

Tratamiento

La estabilización del paciente con regular o mal estado general, es una prioridad en el manejo inicial. El tratamiento antimicrobiano debe individualizarse según la situación clínica.

A la llegada del lactante, se debe proceder con la evaluación y estabilización inicial mediante el TEP. Habitualmente, la inmensa mayoría de estos niños tienen un TEP estable y, tras su valoración, son dados de alta a domicilio con tratamiento sintomático con antitérmicos. El objetivo es aliviar el

malestar que asocia la fiebre, no conseguir la normotermia. El paracetamol (7,5-15 mg/kg/dosis cada 6-8 h) o el ibuprofeno (5-10 mg/kg/dosis cada 6-8 h en niños mayores de 3 meses) son los fármacos más seguros. No hay evidencias concluyentes que apoyen la alternancia. Siempre se debe recomendar la ingesta frecuente y abundante de líquidos orales y, sobre todo, que se vigile el estado general, indicando que deben volver a consultar si aparecen los siguientes signos: decaimiento, somnolencia mayor de lo normal, irritabilidad, palidez o coloración azulada con frialdad de las extremidades cuando la fiebre baja o petequias fuera de la cara y tercio superior del tronco.

Los lactantes con TEP inestable y regular/mal estado general deben ser estabilizados (ABCDE), antes de realizar la historia y exploración física detalladas, proporcionando oxígeno en los casos necesarios, midiendo las constantes vitales (SO_2 , FR, TA y FC) y canalizando una vía venosa periférica para administrar líquidos intravenosos (10 mL/kg en 15-20 min) y antibioterapia de manera precoz con una reevaluación clínica periódica.

Si tras las pruebas diagnósticas se demuestra un foco de la infección, el tratamiento antimicrobiano será el específico para cada una de ellas (ITU, meningitis, neumonía, etc.). Si no se encuentra el foco, el tratamiento a pautar se muestra en la tabla IV pero deberá adaptarse a los patrones de sensibilidad del centro.

El tratamiento se mantendrá hasta obtener los resultados microbiológicos y, una vez conocidos, se adecuará al cuadro clínico y al antibiograma.

Criterios de evolución clínica

Domicilio

- Los lactantes menores de 3 meses de edad con criterios de bajo riesgo de IBI pueden ser controlados sin antibiótico de forma ambulatoria, si está garantizada la revisión por un pediatra en 24 horas (Tabla IV). Es conveniente dejarlos en observación 4-6 horas y consensuar con los padres el alta a domicilio. Se debe considerar una atención más cauta en aquellos lactantes que consulten con tiempos de evolución más recortados (<2 horas).

Tabla III. Recomendaciones para realizar un análisis de sangre a los lactantes entre 3 y 24 meses de edad con fiebre sin foco (prevalencia de bacteriemia: 1,1 %; IC95 %; 0,4-2,8 %)⁽²⁰⁾

- Todos los pacientes con fiebre $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ (fiebre muy alta), que hayan recibido menos de 2 dosis de vacuna neumocócica 13v y con un análisis de orina normal y test de gripe negativo en época epidémica
- Valorar en pacientes con buen estado general, ≥ 2 dosis de vacuna neumocócica 13v y $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ de temperatura

Tabla IV. Tratamiento antibiótico en los lactantes menores de 3 meses y entre 3 y 24 meses con fiebre sin foco, según el riesgo que presentan de tener una infección bacteriana invasiva

Lactantes menores de 3 meses de edad	Criterios de bajo riesgo de IBI No está indicado el antibiótico
	Criterios de riesgo intermedio de IBI Monodosis de ceftriaxona iv (50-100 mg/kg/día): disminuye el riesgo de BO
	Criterios de alto riesgo de IBI – <i>Punción lumbar normal o no indicada:</i> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 7 días: ampicilina iv (150 mg/kg/día en 3 dosis) + gentamicina iv (4 mg/kg/día en dosis única) • 8-28 días: ampicilina iv (150 mg/kg/día en 3 dosis) + gentamicina iv (5-7,5 mg/kg en dosis única) • 1-3 meses: ampicilina iv (200 mg/kg/día en 4 dosis) + gentamicina iv (5-7,5 mg/kg/día en dosis única) – <i>Punción lumbar patológica, traumática o no realizada por inestabilidad clínica:</i> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 7 días: ampicilina iv (300 mg/kg/día en 3 dosis) + cefotaxima iv (150 mg/kg/día en 3 dosis) • 8-28 días: ampicilina iv (300 mg/kg/dosis en 4 dosis) + cefotaxima iv (200 mg/kg/día en 4 dosis) • 1-3 meses: ampicilina iv (300 mg/kg/día en 4 dosis) + cefotaxima iv (300 mg/kg/día en 4 dosis)
Lactantes entre 3 y 24 meses de edad	Triángulo de evaluación pediátrica estable – Si todos los parámetros analíticos son normales (PCR ≤ 100 mg/L, PCT $< 0,5$ ng/ml, leucocitos $\leq 15.000/mm^3$, neutrófilos $\leq 10.000/mm^3$), se iniciará solo tratamiento con antitérmicos – Si presenta algún parámetro analítico elevado (PCR > 100 mg/L, PCT $\geq 0,5$ ng/ml, leucocitos $> 15.000/mm^3$, neutrófilos $> 10.000/mm^3$), se iniciará tratamiento con amoxicilina vo a 80-90 mg/kg/día en 3 dosis, hasta el resultado del hemocultivo. Como alternativa se puede emplear ceftriaxona im/iv 50-100 mg/kg/día en una dosis, por su amplio espectro y duración
	Triángulo de evaluación pediátrica inestable – Si inestabilidad clínica, afectación del estado general o sospecha de bacteriemia que indica ingreso del paciente con antibioterapia intravenosa: cefotaxima iv 300 mg/kg/día en 4 dosis o ceftriaxona im/iv 100 mg/kg/24 horas en 1 o 2 dosis. En caso de sospecha de meningitis bacteriana: añadir vancomicina iv 60 mg/kg/día en 4 dosis
	<p><i>IBI: infección bacteriana invasiva; im: intramuscular; iv: intravenoso; PCR: proteína C-reactiva; PCT: procalcitonina; vo: vía oral.</i></p>

- Los lactantes mayores de 3 meses de edad con buen estado general, también pueden ser dados de alta a domicilio. En función de los resultados de los análisis de sangre, se pautará tratamiento sintomático +/- antibiótico oral (Tabla IV). Deben ser controlados por un pediatra en 48-72 horas, si persiste la fiebre.

Observación

- Lactantes menores de 3 meses de edad con criterios de riesgo interme-

dio de IBI. Se recomienda prolongar la observación, al menos, 12 horas desde el inicio de la fiebre y, si el paciente se mantiene estable, puede ser dado de alta a domicilio (Tabla IV).

- Lactantes entre 3 y 24 meses de edad con PCT ≥ 2 ng/mL, valorar prolongar la observación durante 10-12 horas y, si el paciente se mantiene estable, puede ser dado de alta a domicilio con antibiótico (Tabla IV).

Ingreso en planta de Pediatría

- Lactantes menores de 3 meses de edad con TEP estable y criterios de alto riesgo de IBI (Tabla IV).
- Lactantes menores de 3 meses de edad con criterios de riesgo intermedio de IBI que, tras una observación prolongada, no presentan buen estado general (Tabla IV).
- Lactantes mayores de 3 meses de edad con buen estado general, en los que se haya realizado una punción lumbar y el resultado del análisis del LCR no sea sugestivo de meningitis bacteriana (Tabla IV).
- Niños mayores de 24 meses que tengan sospecha de meningitis bacteriana.

Ingreso en cuidados intensivos

- Lactantes menores de 24 meses con TEP inestable que cumplan criterios de sepsis o tengan sospecha de meningitis bacteriana (Tabla IV).

Función del pediatra de Atención Primaria

- Identificar a los lactantes y preescolares con un TEP alterado, proceder a su estabilización (ABCDE) en los casos necesarios, con toma de constantes vitales (SO₂, FR, TA y FC) y administración de antibioterapia precoz si cumple criterios de sepsis.
- Derivar a un centro hospitalario a los lactantes menores de 3 meses de edad con FSF, para realización de pruebas complementarias y observación hospitalaria.
- Derivar a un centro hospitalario a los lactantes entre los 3 y 24 meses de edad con un análisis de orina con tira reactiva normal, fiebre muy alta y/o vacunación incompleta, para realización de pruebas complementarias y observación hospitalaria.
- Informar a los cuidadores sobre lo que hay que vigilar en los lactantes febriles y cómo deben actuar.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

- Gómez B, Bressan S, Mintegi S, Da Dalt L, Blázquez D, Olaciregui I, et al. Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants. *Pediatrics*. 2012; 130: 815-22.
- Non-contact thermometers for detecting fever: A review of clinical effectiveness. Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2014.
- Byington CL, Rittichier KK, Bassett KE, Castillo H, Glasgow TS, Daly J, et al. Serious bacterial infections in febrile infants younger than 90 days of age: the importance of ampicillin-resistant pathogens. *Pediatrics*. 2003; 111: 964-8.
- Powell EC, Mahajan PV, Roosevelt G, Hoyle Jr JD, Gattu R, Cruz AT, et al. Febrile Infant Working Group of the Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Epidemiology of bacteremia in febrile infants aged 60 days and younger. *Ann Emerg Med*. 2018; 71: 211-6.
- Greenhow TL, Hung YY, Herz AM, Losada E, Pantell RH. The changing epidemiology of serious bacterial infections in young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33: 595-9.
- Greenhow TL, Hung Y-Y, Herz A. Bacteremia in Children 3 to 36 Months Old After Introduction of Conjugated Pneumococcal Vaccines. *Pediatric*. 2017; 139: e20162098.
- Gómez B, Hernández-Bou S, García-García JJ. Bacteremia Study Working Group from the Infectious Diseases Working Group, Spanish Society of Pediatric Emergencies (SEUP). Bacteremia in previously healthy children in emergency departments: clinical and microbiological characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34: 453-60.
- Dieckmann RA, Brownstein D, Gausche-Hill M. The pediatric assessment triangle: a novel approach for the rapid evaluation of children. *Pediatr Emerg Care*. 2010; 26: 312-5.
- Barreiro-Parrado A, López E, Gómez B, Lejarzegui A, Fernández-Uría A, Benito J, et al. Rate of invasive bacterial infection in recently vaccinated young infants with fever without source. *Arch Dis Child*. 2022; archdischild-2022-324379.
- Mahajan P, Kuppermann N, Mejías A, Suárez N, Chaussabel D, Casper TC, et al; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Association of RNA Biosignatures With Bacterial Infections in Febrile Infants Aged 60 Days or Younger. *JAMA*. 2016; 316: 846-57.
- *** Gómez B, Mintegi S, Bressan S, Da Dalt L, Gervais A, Lacroix L; European Group for Validation of the Step-by-Step Approach. Validation of the "Step-by-Step" approach in the management of young febrile infants. *Pediatrics*. 2016; 138: e20154381.
- ** Tzimenatos L, Mahajan P, Dayan PS, Vitale M, Linakis JG, Blumberg S, et al. Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Accuracy of the urinalysis for urinary tract infections in febrile infants 60 days and younger. *Pediatrics*. 2018; 141: e20173068.
- Gómez B, Mintegi S, Benito J. Group for the Study of Febrile Infant of the Ri-Seu-SPERG Network. A Prospective Multicenter Study of Leukopenia in Infants Younger Than Ninety Days With Fever Without Source. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35: 25-9.
- Pintos C, Mintegi S, Benito J, Aranzamendi M, Bonilla L, Gómez B. Blood enterovirus polymerase chain reaction testing in young febrile infants. *Arch Dis Child*. 2021; 106: 1179-83.
- Blaschke AJ, Korgnski EK, Byington CL. Meningitis in well-appearing febrile infants aged 1-90 days. *Open Forum Infect Dis*. 2018; 5: S133.
- Martínez E, Mintegi S, Vilar B, Martínez MJ, López A, Catediano E, et al. Prevalence and predictors of bacterial meningitis in young infants with fever without a source. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34: 494-8.
- Wang ME, Biondi EA, McCulloh RJ, Garber MD, Natt BC, Lucas BP, et al. Testing for meningitis in febrile well-appearing young infants with a positive urinalysis. *Pediatrics*. 2019; 144: e20183979.
- Ralston S, Hill V, Waters A. Occult Serious Bacterial Infection in Infants Younger Than 60 to 90 Days with Bronchiolitis. A Systematic Review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011; 165: 951-6.
- Mintegi S, García-García JJ, Benito J, Carrasco-Colom J, Gómez B, Hernández-Bou S, et al. Rapid Influenza test in young febrile infants for the identification of low-risk patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28: 1026-8.
- Gangoiti I, Rodríguez E, Zubizarreta A, Benito J, Mintegi S. Prevalence of Occult Bacteremia in Infants With Very High Fever Without a Source. *Pediatr Infect Dis J*. 2018; 37: e271-3.
- Mintegi S, Benito J, Pijoan JI, Marañón R, Peñalba A, González A, et al. Occult pneumonia in infants with high fever without source: a prospective multicenter study. *Pediatr Emerg Care*. 2010; 26: 470-4.
- Gómez B, Mintegi S. Fiebre sin foco. *Pediatr Integral*. 2018; XXII: 211-8. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2018-07/fiebre-sin-foco-2018/>.

Bibliografía recomendada

- Dieckmann RA, Brownstein D, Gausche-Hill M. The pediatric assessment triangle: a novel approach for the rapid evaluation of children. *Pediatr Emerg Care*. 2010; 26: 312-5. Artículo que describe el triángulo de evaluación pediátrica (TEP), que es una herramienta rápida y útil para la valoración inicial del paciente pediátrico. Se considera que es inestable si alguno de los 3 lados está alterado.
- Gómez B, Mintegi S, Bressan S, Da Dalt L, Gervais A, Lacroix L; European Group for Validation of the Step-by-Step Approach. Validation of the "Step-by-Step" approach in the management of young febrile infants. *Pediatrics*. 2016; 138: e20154381. Artículo prospectivo de ámbito europeo, que valida el algoritmo de actuación en los lactantes menores de 3 meses de edad con fiebre sin foco. Identifica a aquellos con bajo riesgo de tener una infección bacteriana invasiva de manera más precisa que los algoritmos propuestos previamente.
- Tzimenatos L, Mahajan P, Dayan PS, Vitale M, Linakis JG, Blumberg S, et al. Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Accuracy of the urinalysis for urinary tract infections in febrile infants 60 days and younger. *Pediatrics*. 2018; 141: e20173068. Estudio multicéntrico desarrollado por la Red de Investigación de Urgencias Pediátricas de los EE.UU. (PECARN), que evalúa las características del análisis de orina para diagnosticar una infección del tracto urinario en los lactantes menores de 60 días de vida con fiebre.

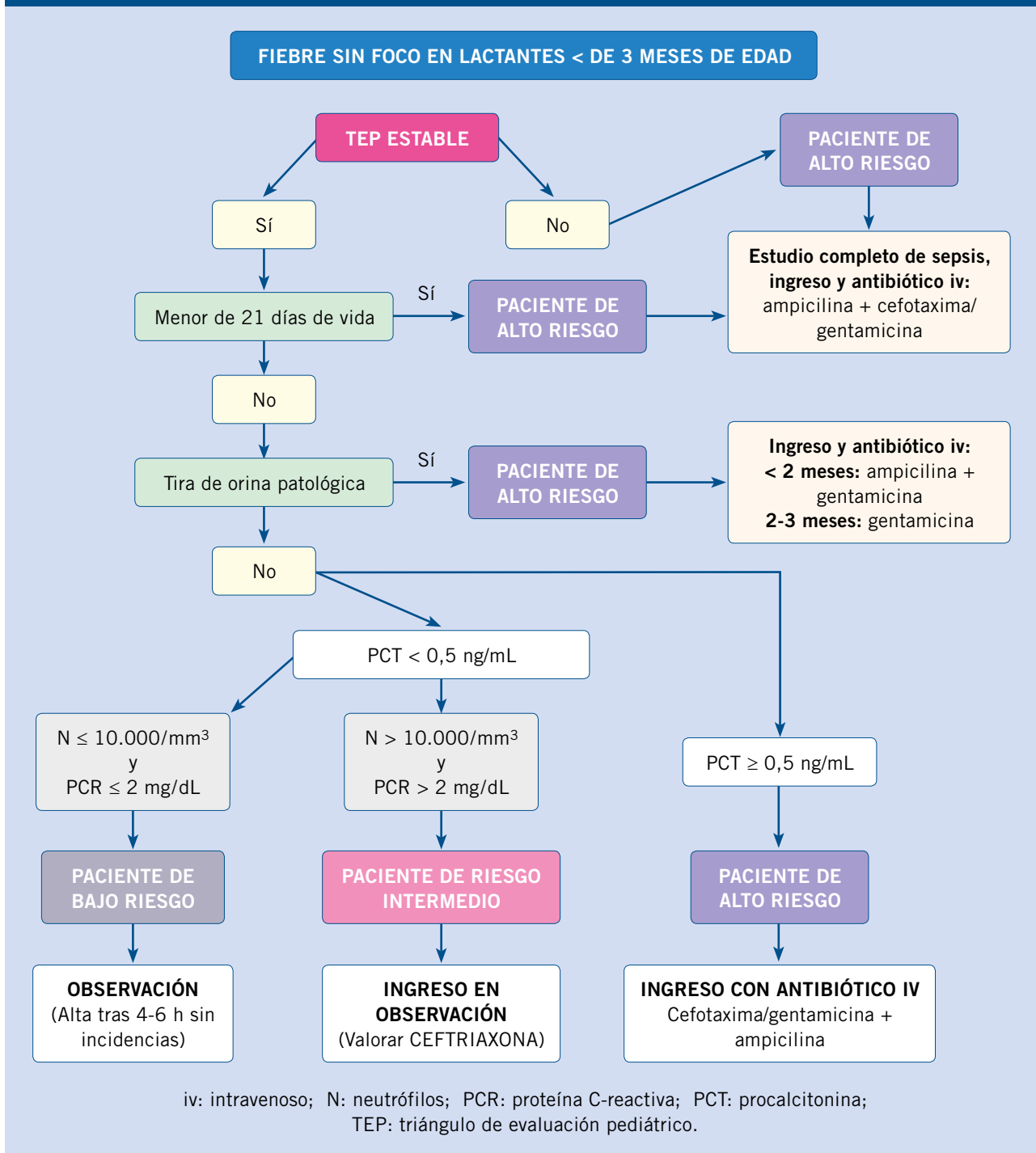
Caso clínico

Un neonato de 26 días de vida consulta en su centro de salud por fiebre (temperatura axilar máxima de 38,5°C) desde hace 2 horas, sin ningún síntoma asociado. No hay ambiente epidémico familiar.

Antecedentes perinatales: embarazo controlado con ecografías normales, exudado vaginal *Streptococcus agalactiae* negativo, parto a término, vaginal eutócico, sin fiebre materna durante el parto. El peso al nacer fue 3,1 kg. Está con lactancia materna exclusiva a demanda y todavía no ha iniciado la vacunación.

Triángulo de evaluación pediátrica estable. Exploración física sin alteraciones significativas. Debido a que es un lactante menor de 3 meses de edad, es derivado a un servicio de urgencias pediátrico para realizar pruebas complementarias.

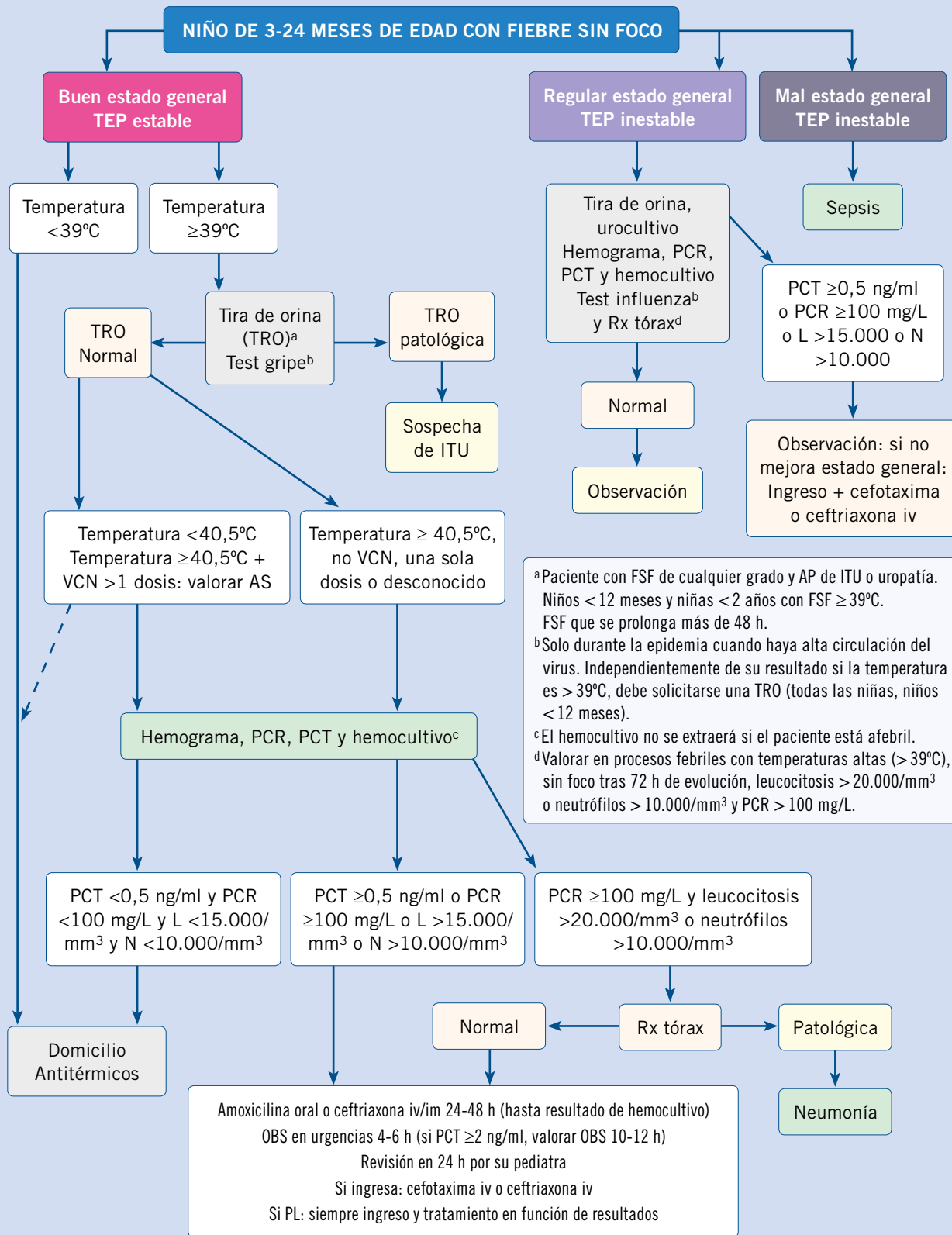
Algoritmo 1. Algoritmo de manejo clínico en los lactantes menores de 3 meses de edad con fiebre sin foco



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es. Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Algoritmo 2. Algoritmo de manejo clínico de los lactantes entre 3 y 24 meses de edad con fiebre sin foco



AS: análisis de sangre; AP: antecedentes personales; FSF: fiebre sin foco; ITU: infección del tracto urinario; im: intramuscular; iv: intravenoso; L: leucocitos; N: neutrófilos; OBS: observación; PCR: proteína C-reactiva; PCT: procalcitonina; PL: punción lumbar; Rx: radiografía; TEP: triángulo de evaluación pediátrico; TRO: tira reactiva de orina; VCN: vacuna antineumocócica.



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Fiebre sin foco

1. ¿Cuál de los siguientes NO es un factor que determina la atención inicial de un lactante con fiebre sin foco?
 - a. Edad.
 - b. Estado general.
 - c. Grado de la fiebre.
 - d. Estado de inmunización.
 - e. Percentil de peso y/o talla.
2. ¿Qué parámetro de laboratorio es el que MAYOR validez presenta en el diagnóstico de una infección bacteriana en un lactante menor de 3 meses de edad?
 - a. Proteína C-reactiva.
 - b. Leucocitos.
 - c. Neutrófilos.
 - d. Procalcitonina.
 - e. Plaquetas.
3. Señale la opción INCORRECTA:
 - a. Se debe descartar una infección del tracto urinario en un varón de 6 meses con fiebre de 39,5°C.
 - b. En un neonato de 20 días de vida con fiebre sin foco, se debe realizar urocultivo por método estéril independientemente del resultado de la tira reactiva de orina.
 - c. Está indicada la realización de una tira reactiva de orina en un lactante de 8 meses con fiebre de 38,5°C y antecedente de una infección del tracto urinario.
 - d. En un lactante de 1 mes de edad con fiebre sin foco, se recomienda cultivar una muestra de orina estéril, aunque el análisis de orina con tira reactiva haya sido normal.
 - e. Un resultado patológico en la tira reactiva de orina de una muestra recogida por bolsa recolectora, siempre debe ser confirmado en una muestra estéril.
4. Señale la bacteria MÁS FRECUENTE en las infecciones bacterianas invasivas de los lactantes menores de 3 meses de edad:
 - a. *Enterococcus faecalis*.
 - b. *Staphylococcus aureus*.
 - c. *Streptococcus agalactiae*.
 - d. *Escherichia coli*.
 - e. *Streptococcus pneumoniae*.
5. En los lactantes entre 3 y 24 meses de edad con fiebre sin foco y buen estado general, señale la respuesta CORRECTA:
 - a. No se recomienda realizar un análisis de sangre, si presentan fiebre >40,5°C y tienen una pauta vacunal con más de 2 dosis de la vacuna antineumocócica 13v.
 - b. Se debe valorar la realización de una radiografía de tórax, si presentan: fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$, leucocitosis $\geq 20.000/\text{mm}^3$ y una PCR >100 mg/L.
 - c. La prevalencia de bacteriemia oculta es mayor del 1 %.
 - d. Un test de gripe positivo disminuye el riesgo de presentar una infección urinaria asociada, pero no el de una bacteriemia.
 - e. Se debe valorar realizar una punción lumbar si no se ha encontrado foco en la orina ni en la radiografía de tórax y los reactantes de fase aguda están alterados.
6. ¿Cuál es la infección bacteriana MÁS FRECUENTE que puede presentar este neonato?
 - a. Infección del tracto urinario.
 - b. Bacteriemia-sepsis.
 - c. Meningitis bacteriana.
 - d. Neumonía.
 - e. Artritis séptica.
7. ¿Qué pruebas complementarias solicitaría? Señale la respuesta CORRECTA:
 - a. Análisis de sangre y de orina con urocultivo de una muestra obtenida por un método estéril.
 - b. Análisis de sangre, de orina con urocultivo de una muestra obtenida por un método estéril y una punción lumbar.
 - c. Análisis de sangre y de orina (tira reactiva de una muestra obtenida por bolsa recolectora).
 - d. Análisis de sangre y de orina (tira reactiva de una muestra obtenida por sonda).
 - e. Análisis de sangre, de orina (tira reactiva de una muestra obtenida por sonda) y de LCR.
8. Los resultados de las pruebas complementarias muestran: procalcitonina: 0,7 ng/mL; proteína C-reactiva: 25 mg/L; y valor absoluto de los neutrófilos: 9.500/mm³. El análisis de orina con tira reactiva es negativo. Señale la respuesta CORRECTA:
 - a. Cumple criterios de alto riesgo de infección bacteriana invasiva y debe ingresar con antibioterapia intravenosa.
 - b. Cumple criterios de riesgo intermedio de infección bacteriana invasiva y puede observarse clínicamente sin necesidad de antibioterapia.
 - c. Cumple criterios de alto riesgo de infección bacteriana invasiva, pero puede valorarse la observación clínica sin tratamiento antibiótico.
 - d. Cumple criterios de riesgo intermedio de infección bacteriana invasiva y debe ingresar con antibioterapia intravenosa.
 - e. Cumple criterios de bajo riesgo de infección bacteriana invasiva y puede ser dado de alta a domicilio con antibioterapia oral.

Caso clínico

6. ¿Cuál es la infección bacteriana MÁS FRECUENTE que puede presentar este neonato?
 - a. Infección del tracto urinario.
 - b. Bacteriemia-sepsis.
 - c. Meningitis bacteriana.
 - d. Neumonía.
 - e. Artritis séptica.

Infecciones de repetición en el niño

J. Ruiz Contreras

Catedrático de Pediatría jubilado de la Universidad Complutense de Madrid.
Exjefe del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid



Resumen

Las infecciones respiratorias de repetición en los niños, cuando afectan exclusivamente a las vías respiratorias altas, se deben, casi siempre, a factores ambientales, tales como: la falta de exposición previa a los patógenos, asistencia del propio niño o sus hermanos a guardería y tabaquismo familiar. Con mucha menos frecuencia, obedecen a enfermedades o causas subyacentes como: asma, fibrosis quística, discinesia ciliar primaria e inmunodeficiencias primarias. De forma característica, las infecciones de las inmunodeficiencias primarias se acompañan de otros signos y síntomas de afectación de varios órganos o sistemas. La afectación difusa de todo el aparato respiratorio es la característica de todas estas enfermedades sistémicas, a diferencia de las alteraciones anatómicas, que facilitan las infecciones siempre en la misma localización. El tratamiento precoz de las infecciones recurrentes, dependiendo de la enfermedad subyacente y el patógeno aislado; la vacunación neumocócica y la vacunación antigripal anual; la evitación del tabaquismo activo y pasivo; y el ejercicio físico, son todos esenciales para evitar o disminuir la destrucción pulmonar.

Abstract

Recurrent respiratory infections in children, when they exclusively affect the upper respiratory tract, are almost always due to environmental factors, such as: lack of previous exposure to pathogens, attendance of the child himself or his siblings to daycare, and family smoking. Much less frequently, they are due to underlying diseases or causes such as: asthma, cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, and primary immunodeficiencies. Typically, primary immunodeficiency infections are accompanied by other signs and symptoms of involvement of various organs or systems. Diffuse affectation of the entire respiratory system is characteristic of all these systemic diseases, unlike anatomical alterations, which facilitate infections always in the same location. Early treatment of recurrent infections, depending on the underlying disease and the isolated pathogen; pneumococcal vaccination and annual influenza immunization; avoidance of active and passive smoking; and physical exercise are all essential to prevent or decrease lung destruction.

Palabras clave: Infecciones respiratorias de repetición; Infecciones recurrentes; Infecciones oportunistas; Inmunodeficiencias primarias.

Key words: *Recurrent respiratory infections; Recurring infections; Opportunistic infections; Primary immunodeficiencies.*

OBJETIVOS

- Diferenciar las infecciones respiratorias de repetición por causa ambiental de las debidas a enfermedades subyacentes.
- Conocer las enfermedades que pueden dar lugar a infecciones recurrentes en el niño, e identificarlas según los patógenos aislados.
- Aprender a sospechar la existencia de inmunodeficiencia primaria en niños con infecciones recurrentes.
- Conocer los principios básicos del tratamiento y la prevención de las infecciones recurrentes en el niño.

Introducción

El término de “infecciones de repetición” alude a niños que padecen infecciones con una frecuencia que parece ser mayor que la de otros niños de su misma edad. En los países desarrollados, entre el 18 % y el 25 % de los niños tienen infecciones respiratorias de vías altas de repetición en los primeros 4 años de vida⁽¹⁾, como consecuencia de la exposición a patógenos, generalmente virus, con los que su sistema inmune no ha tenido contacto

previo. Se ha estimado que la media anual durante esta época de la vida es de 6-8 infecciones de vías respiratorias altas, pero puede alcanzar hasta 10-12 infecciones al año, cuando el niño o sus hermanos asisten a guardería o hay factores ambientales, como el tabaquismo en los padres⁽¹⁻³⁾. La sucesión de estas infecciones, teniendo en cuenta que su duración es de alrededor de 8 días, da lugar a la impresión de que el niño está continuamente enfermo, lo que genera preocupación y ansiedad en sus padres.

En muchos menos casos, las infecciones respiratorias de repetición se deben a enfermedades locales o sistémicas.

Casi siempre, la historia clínica y la exploración física serán suficientes para hacer el diagnóstico diferencial. En general, en las infecciones respiratorias de repetición debidas a factores ambientales: no se aísla ninguna bacteria, suelen curar sin tratamiento antibiótico, no afectan al desarrollo estatura-ponderal y, en los intervalos entre ellas, el niño está asintomático (Tabla I). Además, su incremento coincide, generalmente, con el comienzo de la asistencia a la guardería o al colegio por parte del niño o de algún hermano. Por último, los rasgos clínicos (síntomas, gravedad, duración) de las infecciones de repetición por factores ambientales son similares a las de los niños que tienen una incidencia normal de las mismas.

Etiología y diagnóstico diferencial de las infecciones respiratorias recurrentes en el niño

Para unificar criterios, se ha acuñado, de manera convencional, el término de infecciones recurrentes cuando hay 2 o más infecciones graves al año, tres o más infecciones respiratorias (otitis, sinusitis o bronquitis) anuales o cuando el niño recibe tratamiento antibiótico, al menos, durante 2 meses al año.

Al iniciar la evaluación de un niño con infecciones recurrentes, hay dos consideraciones, además de la gravedad de las mismas, que ayudan a la orientación diagnóstica inicial: 1) si la afectación del aparato respiratorio es difusa o localizada, y en este último caso, si es siempre en la misma localización; y 2) si están implicados otros órganos o sistemas.

En general, las infecciones respiratorias recurrentes que afectan de forma difusa o cambiante al aparato respiratorio, se deben a enfermedades sistémicas como el asma, la fibrosis quística, la discinesia ciliar primaria y las inmunodeficiencias primarias. Por el contrario, cuando las infecciones implican a solo una parte del aparato respiratorio y siempre con la misma localización, la etiología apunta a factores anatómicos locales.

Tabla I. Diferencias entre las infecciones respiratorias de repetición del niño de causa ambiental o por enfermedades subyacentes

	<i>Infecciones de causa ambiental</i>	<i>Infecciones con causa subyacente</i>
Edad de aparición	Generalmente a partir de los 6 meses de vida	A veces, desde el nacimiento
Época de mayor incidencia	Primeros años de vida	Cualquier edad
Incidencia estacional	Otoño e invierno	Cualquier estación
Tipo de infecciones	Respiratorias de vías altas y, a veces, diarrea	Respiratorias de vías altas y bajas, y de otros órganos y sistemas
Características de las infecciones	Autolimitadas y sin deterioro del estado general. Duración similar a la de todos los niños	A veces, evolución prolongada y con afectación del estado general
Etiología	Vírica (virus respiratorios)	Vírica, bacterianas y microorganismos oportunistas
Repercusión en el peso y talla del niño	No	No o sí
Síntomas en los intervalos	No	Frecuentes
Afectación de diferentes órganos o sistemas	No	Sí o no

Infecciones recurrentes de vías altas

La otitis media recurrente o crónica y la faringitis recurrente casi nunca se deben a enfermedades sistémicas, si no se acompañan de otras manifestaciones, mientras que la rinosinusitis crónica obedece, con frecuencia, a estas enfermedades.

La rinosinusitis, la otitis media y la faringitis son las infecciones recurrentes más frecuentes en los niños.

No es infrecuente que la **rinosinusitis crónica** (más de 12 semanas de duración) o **recurrente** (4 o más episodios al año)^(2,3) sea la manifestación inicial de enfermedades sistémicas, como: la fibrosis quística del páncreas (FQ), la discinesia ciliar primaria (DCP) y varias inmunodeficiencias primarias (IP)⁽⁴⁾. Se ha estimado que entre un 10 y 20 % de las rinosinusitis crónicas resistentes al tratamiento, incluso quirúrgico, se deben a una IP. Clínicamente, la rinosinusitis se manifiesta con: rinorrea purulenta, obstrucción nasal y, a veces, dolor facial.

Por el contrario, es raro que la **otitis media recurrente** (definida como 3 o más episodios de otitis media en 6 meses previos o 4 episodios en el año previo) o la **otitis crónica** sean la única manifestación de alguna enfermedad sistémica. Por lo general, se deben a factores locales, como puede ser la disfunción de la trompa de Eustaquio y del oído medio, secundaria a otitis media aguda en los primeros meses de vida. Cuando se deben a enfermedades sistémicas, se acompañan casi siempre de manifestaciones de otros órganos o sistemas (p. ej., la otitis crónica del síndrome de Wiskott Aldrich se acompaña de ecema y trombocitopenia).

La **faringitis recurrente** forma parte casi siempre de las infecciones de vías respiratorias altas de etiología viral y casi nunca es una manifestación de enfermedades sistémicas. Incluso, cuando se aísla el *Streptococcus pyogenes* en niños con faringitis recurrente, los estudios serológicos han demostrado que se trata de infecciones víricas en niños que son portadores de la bacteria. En algunos

niños con faringitis estreptocócicas recurrentes, se han descrito alteraciones inmunológicas locales en las amígdalas⁽⁵⁾, que más allá del interés científico, no tienen repercusiones diagnósticas ni terapéuticas.

La única enfermedad sistémica asociada a faringitis recurrente es el **síndrome PFAPA** (*Periodic Fever, Adenopathy, Pharyngitis and Aphthae*), que forma parte de las fiebres periódicas⁽⁶⁾. Es un trastorno autoinflamatorio de etiología genética desconocida, cuya incidencia es de 2,3/10.000 niños, que se caracteriza por brotes recurrentes de fiebre, faringitis, estomatitis, adenitis cervical y leucocitosis. No existe ninguna prueba diagnóstica, sino que es una enfermedad que se diagnostica por los criterios clínicos de Marshall modificados (Tabla II). Una o dos dosis de prednisona (1-2 mg/kg/peso), separadas por un intervalo de 24 horas, hacen desaparecer la fiebre, lo que constituye una valiosa pista diagnóstica.

Enfermedades sistémicas que causan infecciones respiratorias recurrentes

Las enfermedades sistémicas que causan infecciones respiratorias recurrentes afectan de forma difusa, cambiante o no, al aparato respiratorio.

El asma y la rinosinusitis recurrente o crónica coexisten muy frecuentemente, y hay acuerdo en que, en estos casos, ambas entidades forman parte de la

Tabla II. Criterios diagnósticos de Marshall modificados para el síndrome PFAPA

- Brotes de fiebre recurrentes que ocurren a intervalos regulares, que comienzan en niños menores de 5 años
- Síntomas constitucionales con, al menos, uno de los siguientes signos:
 - Aftas en mucosa oral
 - Linfadenitis cervical
 - Faringitis
- Exclusión de la neutropenia cíclica
- Intervalos completamente libres de síntomas
- Crecimiento y desarrollo normales

misma enfermedad. Además, la existencia de rinosinusitis aumenta, por diferentes mecanismos, el riesgo de desarrollar asma, y el asma mal controlado agrava la rinosinusitis.

En la mitad de los pacientes con FQ, la enfermedad debuta con síntomas respiratorios, como rinosinusitis crónica y bronquitis recurrentes. La función pulmonar se afecta desde los primeros años de vida y pronto se desarrolla enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Las infecciones víricas y bacterianas causan exacerbación de la bronquitis y producen un estado de inflamación crónica, que acaba destruyendo el tejido pulmonar con formación de bronquiectasias. Entre un 30 y un 50 % de los niños, desarrollan poliposis nasal (este hallazgo obliga a descartar la enfermedad).

La infección de la vía aérea por *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* no tipable comienza en los primeros años de vida. Más tarde, la colonización/infección por *Pseudomonas aeruginosa* marca un punto de inflexión en la enfermedad, con aumento de las exacerbaciones y deterioro de la función pulmonar. Esta bacteria llega a ser imposible de erradicar y su persistencia permite el acúmulo de mutaciones que facilitan su adaptación y el cambio al fenotipo a colonias mucoides, más resistentes al tratamiento antibiótico^(7,8). Otros microorganismos que se aíslan son: *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, el complejo *Burkholderia cepacia* (la infección por esta bacteria se asocia también a deterioro de la función pulmonar) y micobacterias no tuberculosas (sobre todo, el complejo *Mycobacterium avium*) y *Aspergillus fumigatus*^(9,10). Las infecciones víricas, especialmente virus gripales, virus respiratorio sincitial (VRS) y rinovirus son una causa frecuente de exacerbaciones, deterioro de la función pulmonar y posibles cambios en el microbioma de las vías respiratorias⁽¹¹⁾. El resto de las manifestaciones extrarrespiratorias de la enfermedad ayudan a su sospecha, que se confirma con la demostración de una concentración de cloro en el sudor ≥ 60 mEq/l y la demostración de dos mutaciones asociadas a la enfermedad en el gen del *CFRT*.

La **discinesia ciliar primaria (DCP)** es una enfermedad autosómica recesiva

que aparece en 1/10.000 -1/20.000 recién nacidos, y que se debe a una alteración estructural y funcional de los cilios, dando lugar a una disminución del aclaramiento mucociliar, que facilita las infecciones respiratorias. Clínicamente, se caracteriza por infecciones respiratorias recurrentes de vías altas y bajas, y anomalías en la migración de las vísceras torácicas y abdominales en un 50 % de los casos (síndrome de Kartagener, definido por la tríada de sinusitis crónica, bronquiectasias y *situs inversus*). Desde el primer año de vida, los niños presentan: obstrucción nasal, rinosinusitis recurrente, tos productiva crónica y neumonías de repetición, que evolucionan a enfermedad pulmonar crónica supurada con bronquiectasias localizadas o difusas y pérdida grave de la función pulmonar⁽⁹⁾.

Los patógenos más frecuentes en los primeros años de la vida son: *Haemophilus influenzae* no tipable (el patógeno más frecuente en esta enfermedad)⁽¹⁰⁻¹²⁾, neumococo, *Staphylococcus aureus* y *Moraxella catarrhalis*, pero más tarde, cuando aparecen las bronquiectasias, se aíslan *Pseudomonas aeruginosa*, que no es tan frecuente ni forma colonias mucoides, como en la FQ, o bacilos gramnegativos⁽⁹⁾. El complejo *Burkholderia cepacia* raramente aparece en la DCP.

El diagnóstico se realiza mediante estudio estructural de los cilios por microscopía electrónica en el material obtenido por cepillado nasal o mediante biopsia del epitelio de las vías aéreas. Este método confirma el diagnóstico, pero no siempre lo excluye, por lo que, a veces, es necesario recurrir a otros métodos, como la videomicroscopía de alta velocidad.

Las **infecciones respiratorias recurrentes que afectan siempre el mismo sitio**⁽³⁾ del aparato respiratorio orientan hacia defectos anatómicos. Por ejemplo, la rinosinusitis crónica unilateral sugiere obstrucción nasal por cuerpo extraño o atresia de coanas.

Las **neumonías recurrentes en el mismo lóbulo** son casi siempre defectos anatómicos como: compresión bronquial extraluminal (adenopatías, anillos vasculares), obstrucción bronquial intraluminal (granulomas, cuerpos extraños), malformación congénita de la vía aérea (antes denominada malformación

adenomatoidea quística), secuestro pulmonar intralobar, quistes broncogénicos y otros. El diagnóstico se hace mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) del tórax. La aspiración de cuerpos extraños en el bronquio se debería sospechar, sobre todo, si hay asimetría auscultatoria o en la radiografía de tórax, incluso aunque no exista el antecedente de crisis de sofocación, que puede no haber sido advertida por los padres.

Infecciones recurrentes e inmunodeficiencias primarias (IP)

Las infecciones de las IP se acompañan casi siempre de otras manifestaciones clínicas debidas a la afectación de varios órganos y sistemas.

Las IP son el paradigma de las enfermedades que cursan con infecciones recurrentes y se deberían sospechar siempre que existan algunos de los signos de alarma (Tabla III)^(4,13). Son poco frecuentes (su incidencia oscila entre 1/10.000 y 1/100.000 nacidos vivos, con la excepción de la deficiencia aislada de IgA que oscila entre 1/200 y 1/1.000 y que casi siempre es asintomática), de origen genético y, con frecuencia, hereditarias, que afectan al sistema inmune.

En la aproximación diagnóstica a las IP, el tipo de infecciones que sufre el niño orienta hacia el componente del sistema inmune que está afectado: inmunidad adaptativa (inmunidad humoral o de células B e inmunidad celular o de células T) e inmunidad innata (fagocitosis, complemento y receptores que reconocen los patrones

moleculares asociados a patógenos o PAMPs)^(4,13).

Las deficiencias graves de células T cursan con infecciones víricas recurrentes e infecciones oportunistas por hongos y protozoos^(4,13). Desde los primeros meses de vida (en las mutaciones “leaky”, en las que la función del gen afectado no se anula totalmente, puede haber retraso del inicio), el lactante presenta: diarrea crónica intratable o recurrente e infecciones por microorganismos oportunistas como virus (citomegalovirus, Epstein-Barr, adenovirus, influenza, norovirus y otros), hongos (candidiasis oral persistente o recurrente, neumonía por *Aspergillus* sp) y protozoos (diarrea por *Cryptosporidium*, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*). Es necesario tener en cuenta que las verrugas y el molusco contagioso son infecciones víricas, por lo que su persistencia y extensión orientan a inmunodeficiencia de células T. El norovirus causa infección gastrointestinal persistente y es casi imposible de erradicar en los niños con inmunodeficiencia combinada grave⁽¹⁴⁾.

Las deficiencias de células B^(4,13,15), como las agammaglobulinemias congénitas, la inmunodeficiencia variable común y la deficiencia específica de anticuerpos, se caracterizan por infecciones sino-pulmonares recurrentes por bacterias capsuladas (neumococo, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Staphylococcus aureus*) que, progresivamente, producen destrucción pulmonar y bronquiectasias. Son también características: la sepsis por *Pseudomonas aeruginosa*, las infecciones intestinales por *Campylobacter jejuni* y por *Giardia intestinalis* y la

infección diseminada por enterovirus. Característicamente, en las agammaglobulinemias congénitas, los síntomas no suelen aparecer hasta los 4-5 meses de vida, cuando el niño pierde la protección de los anticuerpos maternos.

Los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC), un trastorno del sistema NADPH oxidasa de los fagocitos que les impide generar radicales libres necesarios para la digestión intracelular^(13,16), se caracterizan por sufrir infecciones recurrentes por microorganismos catalasas positivos, como son: *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus* sp, *Salmonella* sp, *Candida* spp, *Serratia* spp, *Klebsiella* sp, *Pseudomonas* sp, *M. tuberculosis*, micobacterias atípicas, *Burkholderia cepacia*, *Nocardia* sp, *Granulobacter bethesdensis* y otros. Los cuadros clínicos más frecuentes son: neumonía, adenitis y abscesos cutáneos, abscesos hepáticos, osteomielitis y sepsis. También aparecen manifestaciones de hiperinflamación y autoinmunidad (aftas orales, enfermedad inflamatoria intestinal de comienzo precoz). Es característica la presencia de granulomas, que pueden afectar a varios órganos, dando lugar a síntomas obstructivos⁽¹⁶⁾.

En el síndrome de hiper-IgE, autosómico dominante, hay abscesos y neumonías (con mucha frecuencia cavitadas). Las bacterias implicadas con más frecuencia son: *S. aureus*, *Haemophilus influenzae* tipo b, neumococo, *Streptococcus pyogenes*, *P. aeruginosa* y otros⁽⁴⁾.

Las deficiencias de los factores tardíos del complemento (C5 en adelante) cursan con infecciones recurrentes por *Neisseria*, mientras que la deficiencia de C3 cursa con infecciones sinopulmonares por bacterias capsuladas y cuadros autoinmunes parecidos al lupus eritematoso sistémico^(4,13).

Como quiera que el sistema inmune reside en todos los órganos o sistemas, es frecuente que en las IP, además de las infecciones, aparezcan otros síntomas o signos, como: anomalías faciales, alteraciones cutáneas o del pelo (albinismo, alopecia, vitíligo, manchas hipercrómicas, petequias, telangiectasias, alopecia), malformaciones óseas, úlceras orales (deficiencia de células T y EGC), alteraciones dentarias y otras. En las deficiencias graves de células T y en los síndromes de Omenn, Wiskott-

Tabla III. Los 10 signos de alarma de inmunodeficiencia de la Jeffrey Modell Foundation

1. Cuatro o más otitis media al año
2. Dos o más sinusitis graves al año
3. Dos o más meses con antibióticos con poco efecto
4. Dos o más neumonías en un año
5. Fallo para ganar peso o crecer normalmente en un lactante
6. Infecciones recurrentes de partes blandas o abscesos de órganos
7. Candidiasis oral o cutánea persistente después del año de edad
8. Necesidad de antibióticos intravenosos para curar las infecciones
9. Dos o más infecciones de tejidos profundos
10. Una historia familiar de inmunodeficiencia

Aldrich e hiper-IgE (formas dominantes por mutaciones en *STAT3* o recesivas por deficiencia de *DOCK8*) es bastante común la afectación cutánea (dermatitis, eczema y eritrodermia generalizada)^(17,18). Aunque pueden ser similares a la dermatitis atópica, los exantemas de las IP aparecen, a diferencia de aquella, desde los primeros días después del nacimiento.

Además de la función defensiva frente a las infecciones, la inmunidad celular se ocupa de la modulación de la inflamación y de la regulación que controla su propia activación. A ello se debe, aunque parezca paradójico, que muchas IP, especialmente las deficiencias de células T y la inmunodeficiencia variable común, cursen con aumento de inflamación y fenómenos autoinmunes, como: anemia hemolítica, trombopenia, neutropenia, enfermedad intestinal inflamatoria crónica, vasculitis, artritis, aftas orales o rectales, alopecia, vitiligo y endocrinopatías autoinmunes^(19,20). Es más, en algunas ocasiones, estas manifestaciones autoinmunes aparecen antes o son más prominentes que las propias infecciones.

Evaluación inicial del niño con sospecha de IP

La historia clínica y la exploración física detalladas permiten una primera aproximación diagnóstica a las inmunodeficiencias primarias.

La historia clínica⁽⁴⁾ debe recoger: el inicio de las manifestaciones clínicas; el tipo, frecuencia y localización de las infecciones; la repercusión de las mismas en el estado general del paciente; la historia perinatal, incluido el momento de la caída del cordón umbilical (su persistencia más allá de un mes después de nacer, se asocia a defectos de moléculas de adhesión linfocitarias); la existencia de sangrado (síndrome de Wiskott-Aldrich) e hipocalcemia (anomalía de DiGeorge); y la presencia de dermatitis, exantemas persistentes y manifestaciones autoinmunes. Es primordial, recoger la historia de vacunaciones del niño. Hay que buscar la existencia de diarrea crónica o candidiasis oral persistente.

La historia familiar (consanguinidad, muertes familiares en la infancia, fenómenos autoinmunes), además de

ayudar al diagnóstico, permite formular un consejo genético, aunque hasta en la mitad de las IP no se encuentran antecedentes familiares.

Pruebas de laboratorio en las IP

Una vez sospechada una IP, el niño debería ser enviado rápidamente al especialista, que deberá determinar qué pruebas diagnósticas debe utilizar⁽⁴⁾. Sin embargo, un panel de *screening* que incluya algunas pruebas de laboratorio fáciles de realizar, ayuda a acelerar el diagnóstico.

- El hemograma. Un hallazgo que debería siempre hacerse plantear una inmunodeficiencia grave de células T, es un conteo de linfocitos totales $<2.500/\text{mm}^3$ en niños menores de 5 años o <1.500 en niños mayores de esta edad. Por otra parte, en varias IP aparecen citopenias inmunes, que ayudan a su diagnóstico. En el síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) hay trombocitopenia con plaquetas que tienen un volumen plaquetario disminuido. También en la inmunodeficiencia variable, la trombopenia es muy frecuente, precediendo, a veces durante varios años, la aparición de otras manifestaciones clínicas. La granulocitopenia es característica de la agranulocitosis congénita y otras neutropenias. Por último, la eosinofilia aparece en algunas IP, como el síndrome de Omenn y los síndromes de hiper-IgE.
- Poblaciones y subpoblaciones linfocitarias por citometría de flujo. Linfocitos totales (CD3+) T *helper* (CD4+) y T citotóxicos/supresores (CD8+) y linfocitos B (CD19+, CD20+ CD21+).
- Cuantificación de inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM), isohemaglutininas y respuesta de anticuerpos a vacunas proteicas (difteria, tétanos, hepatitis A o B) o de polisacáridos (vacuna neumocócica de polisacáridos puros).
- Analítica general, con parámetros de función hepática y renal, albúmina y proteínas totales.
- Radiografía lateral de cavum para visualizar las adenoides.
- Radiografía del tórax para ver la sombra tímica (ausencia en las deficiencias de células T).

Prevención y manejo de las infecciones recurrentes

En los niños con infecciones respiratorias recurrentes, son fundamentales el tratamiento precoz y la prevención mediante la vacunación neumocócica y la vacunación antigripal anual.

Independientemente de las medidas preventivas específicas y del tratamiento indicado para cada una de las enfermedades que cursan con infecciones recurrentes, en todos estos pacientes se recomienda:

- Evitación del tabaquismo activo o pasivo y de ambientes contaminados.
- Es primordial el tratamiento precoz de las infecciones y exacerbaciones con el antibiótico adecuado, según la infección y enfermedad del paciente, para evitar el daño pulmonar irreversible.
- Cuando exista destrucción pulmonar y bronquiectasias, se recomiendan medidas de aclaramiento de la vía aérea, como drenaje postural, y fisioterapia respiratoria. También es muy aconsejable el ejercicio físico regular, que incrementa la salud y la calidad de vida de los pacientes.
- La vacunación frente a neumococo debe realizarse con las vacunas neumocócicas de valencia ampliada, 15-valente o 20-valente (incluso aunque hayan recibido la vacuna neumocócica conjugada 13-valente).
- Se recomienda la vacunación anual frente a la gripe, teniendo en cuenta que los niños con IP deben recibir la vacuna inactivada (la intranasal viva atenuada de la gripe está contraindicada).
- Las vacunas vivas de virus (triple vírica, varicela, herpes zóster, rotavirus, gripe intranasal) están contraindicadas, siempre que existan deficiencias de células T; mientras que, en los defectos del sistema mononuclear fagocítico y en la predisposición mendeliana a la infección por micobacterias, están contraindicadas las vacunas bacterianas vivas (tifoidea oral y BCG). La vacuna oral frente a la polio está contraindicada en las agammaglobulinemias congénitas.
- Más allá de la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol y con

itraconazol en los niños con enfermedad granulomatosa crónica y en inmunodeficiencias graves de células T, no hay evidencia de la utilidad de la profilaxis antibiótica oral en las enfermedades que cursan con infecciones sinopulmonares recurrentes. Por lo tanto, la decisión debería ser individualizada en cada paciente, dado que además puede contribuir a la selección de resistencias bacterianas.

Función del pediatra en Atención Primaria

La función del pediatra de Atención Primaria en las infecciones de repetición del niño consiste en diferenciar las infecciones de repetición de vías altas de causa ambiental, que ocurren de los 6 meses a los 4-5 años de edad, de las infecciones recurrentes que se deben a una causa sistémica. Estas últimas deberían ser enviadas a un centro hospitalario en el que se disponga de los medios diagnósticos y terapéuticos adecuados. En el caso de algunas inmunodeficiencias primarias, es necesario establecer medidas preventivas urgentes para evitar infecciones que pueden comprometer la vida del paciente.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.** Marengo R, Ortega Martell JA, Esposito S. Paediatric Recurrent Ear, Nose and Throat Infections and Complications: Can We Do More? *Infect Dis Ther.* 2020; 9: 275-90.
- 2.** Grüber C, Keil T, Kulig M, Roll S, Wahn U, Wahn V, et al. History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19: 505-12.
- 3.*** Bush A. Recurrent Respiratory Infections. *Pediatr Clin North Am.* 2009; 56: 67-100.
- 4.*** Huwylar C, Lin SY, Liang J. Primary Immunodeficiency and Rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020; 40: 233-49. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2019.12.003>.
- 5.** Dan JM, Havenar-Daughton C, Kendrick K, Al-Kolla R, Kaushik K, Rosales SL, et al. Recurrent group a streptococcus tonsillitis is an immunosusceptibility disease involving antibody deficiency and aberrant T FH cells. *Sci Transl Med.* 2019; 11: 1-28.
- 6.** Hausmann J, Dedeoglu F, Broderick L. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome and Syndrome of Unexplained Recurrent Fevers in Children and Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023; S2213-2198: 00298-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.03.014>.
- 7.** Planet PJ. Adaptation and Evolution of Pathogens in the Cystic Fibrosis Lung. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2022; 11: S23-31.
- 8.** Malhotra S, Hayes D, Wozniak DJ. Cystic fibrosis and pseudomonas aeruginosa: The host-microbe interface. *Clin Microbiol Rev.* 2019; 32: e00138-18.
- 9.** Mirra V, Werner C, Santamaria F. Primary ciliary dyskinesia: An update on clinical aspects, genetics, diagnosis, and future treatment strategies. *Front Pediatr.* 2017; 5: 1-13.
- 10.** Pereira R, Barbosa T, Cardoso AL, Sá R, Sousa M. Cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia: Similarities and differences. *Respir Med.* 2023; 209: 107169. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107169>.
- 11.** Kiedrowski MR, Bomberger JM. Viral-Bacterial Co-infections in the Cystic Fibrosis Respiratory Tract. *Front Immunol.* 2018; 9: 1-12.
- 12.** Wijers CDM, Chmiel JF, Gaston BM. Bacterial infections in patients with primary ciliary dyskinesia: Comparison with cystic fibrosis. *Chron Respir Dis.* 2017; 14: 392-406.
- 13.*** McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 2018; 61: 14. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0290-5>.
- 14.** Ruffner MA, Sullivan KE, Henrickson SE. Recurrent and sustained viral infections in primary immunodeficiencies. *Front Immunol.* 2017; 8: 1-13.
- 15.*** El-Bohy M, Poowuttikul P, Secord E. Humoral Immune Deficiencies of Childhood. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2021; 41: 527-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2021.07.004>.
- 16.** Rider NL, Jameson MB, Creech CB. Chronic granulomatous disease: Epidemiology, pathophysiology, and genetic basis of disease. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018; 7: S2-5.
- 17.*** Hoskins S, Skoda-Smith S, Torgerson TR, Boos MD. Eczematous dermatitis in primary immunodeficiencies: A review of cutaneous clues to diagnosis. *Clin Immunol.* 2020; 211: 108330. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.108330>.
- 18.** Lehman H, Gordon C. The Skin as a Window into Primary Immune Deficiency Diseases: Atopic Dermatitis and Chronic Mucocutaneous Candidiasis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7: 788-98. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.11.026>.
- 19.** Padron GT, Hernández-Trujillo VP. Autoimmunity in Primary Immunodeficiencies (PID). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08942-0>.
- 20.*** Costagliola G, Peroni DG, Consolini R. Beyond Infections: New Warning Signs for Inborn Errors of Immunity in Children. *Front Pediatr.* 2022; 10: 1-8.

Bibliografía recomendada

- Bush A. Recurrent Respiratory Infections. *Pediatr Clin North Am.* 2009; 56: 67-100. Es una revisión general del tema de las infecciones recurrentes respiratorias. Su lectura proporciona una información general de rinosinusitis, otitis y faringitis recurrentes, y sobre las infecciones de vías respiratorias bajas. Especialmente interesante es el cuadro donde aparecen las causas de las infecciones de repetición, que ocurren siempre en el mismo sitio. Finalmente, ofrece un enfoque general del problema, que es instructivo y útil.
- Huwylar C, Lin SY, Liang J. Primary Immunodeficiency and Rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020; 40: 233-49. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2019.12.003>. El título de este artículo es engañoso, porque más allá de tratar de la sinusitis y las inmunodeficiencias primarias, es una excelente revisión sobre estas infrecuentes enfermedades. Se recogen las diferentes formas con sus manifestaciones clínicas y se expone cuál debería ser el enfoque diagnóstico de las mismas. Todo ello apoyado con excelentes cuadros y tablas.
- McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 2018; 61: 14. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0290-5>. Este artículo ofrece también una excelente revisión sobre las IP, incluidos la clínica, fenotipo, diagnóstico y tratamiento, este último aspecto muy pormenorizado.
- El-Bohy M, Poowuttikul P, Secord E. Humoral Immune Deficiencies of Childhood. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2021; 41: 527-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2021.07.004>. Mediante la presentación de 3 casos clínicos, los autores presentan una excelente revisión de las inmunodeficiencias humorales, con respecto al diagnóstico y tratamiento, siempre reflejando la situación de la vida real. La mejor manera de

aprender sobre este tema de una manera eficaz y entretenida.

- Hoskins S, Skoda-Smith S, Torgerson TR, Boos MD. Eczematous dermatitis in primary immunodeficiencies: A review of cutaneous clues to diagnosis. Clin Immunol. 2020; 211: 108330. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.108330>.

En este artículo, se hace hincapié en la importancia de las manifestaciones de dermatitis en

los pacientes con inmunodeficiencias primarias, sobre todo de células T, y las características que las hacen diferentes de la dermatitis atópica. La descripción clínica se apoya en algunas fotografías que son ilustrativas. En definitiva, el artículo nos recuerda que el diagnóstico más probable en una enfermedad que cursa con infecciones recurrentes y dermatitis sea una inmunodeficiencia primaria.

- Costagliola G, Peroni DG, Consolini R. Beyond Infections: New Warning Signs for

Inborn Errors of Immunity in Children. Front Pediatr. 2022; 10: 1-8.

Ya el título de este artículo nos recuerda que, además de las infecciones, hay otros signos y síntomas que deberían despertar la sospecha de inmunodeficiencias primarias. Describe cómo en estas enfermedades coexisten infecciones y manifestaciones autoinmunes. Va recorriendo estas últimas, señalando a qué trastornos del sistema inmune se asocian, y las pruebas de laboratorio necesarias para su diagnóstico.

Caso clínico

Lactante varón de 6 meses de edad, que ingresa porque, desde hace alrededor de 4 semanas, tiene: fiebre intermitente (no ha superado en ningún momento los 38,6°C), tos cianósante, que ha ido aumentando progresivamente y, durante la última semana, dificultad respiratoria.

Exploración física: temperatura: 37,8°C; frecuencia cardíaca: 140 latidos/minuto; saturación de O₂ respirando aire ambiente: 91 %. Afectación moderada del estado general con movimientos activos. Peso: 5,8 kg (percentil 10); talla: 66 cm (percentil 43); perímetro cefálico: 41 cm (50). Exantema de pequeños elementos pápulo-eritematosos, de 1-2 mm de diámetro, generalizado por tronco, extremidades y mejillas, más acentuado en pliegues inguinales. Discreta palidez de mucosas. Bien hidratado. Dificultad respiratoria con 50-60 respiraciones por minuto con tiraje subcostal leve. Auscultación cardíaca: normal, salvo discreta taquicardia. Auscultación pulmonar: estertores inspiratorios y espiratorios diseminados; algunas sibilancias espiratorias aisladas. El resto de la exploración física es normal.

Antecedentes familiares: no se encuentra nada de interés. Ambos padres sanos. Una hermana de 4 años sana, actualmente acatarrada.

Antecedentes personales: embarazo normal; parto normal, a término; peso al nacimiento: 3.230 g; talla: 49 cm; perímetro cefálico: 34,5 cm. Periodo neonatal: eliminación de meconio en las primeras 24 horas de vida. Caída del cordón a los 5 días. A las 3 semanas de vida, fue diagnosticado de dermatitis atópica, que ha sido tratada con hidratación de piel e hidrocortisona tópica, con escasa mejoría. Alimentado con lactancia materna (hace las tomas con poca avidez). Ha recibido todas las vacunas del calendario sin complicaciones. Varios catarros, coincidiendo con cuadros similares en su hermana de 4 años.

Analítica: hemograma: leucocitos: 11.308 /mm³ (82 % neutrófilos, 10 % linfocitos, 6 % monocitos); Hb: 8,9 g/dl; plaquetas: 486.167 mm³. Detección de VRS en aspirado nasofaríngeo: negativo. PCR múltiple para virus respiratorios: se detecta gripe A. Cuantificación de inmunoglobulinas: IgG: 33 mg/dl; IgM: 28 mg/dl; IgA: 6,67 m.

En la radiografía de tórax, se aprecian infiltrados sugerentes de neumonía intersticial, que se confirma con TAC. Lavado broncoalveolar: se demuestra gripe A por PCR y cultivo. Citomegalovirus negativo. *Pneumocystis jirovecii*: negativo. Se diagnostica al paciente de neumonía por gripe A.



Cuestionario de Acreditación

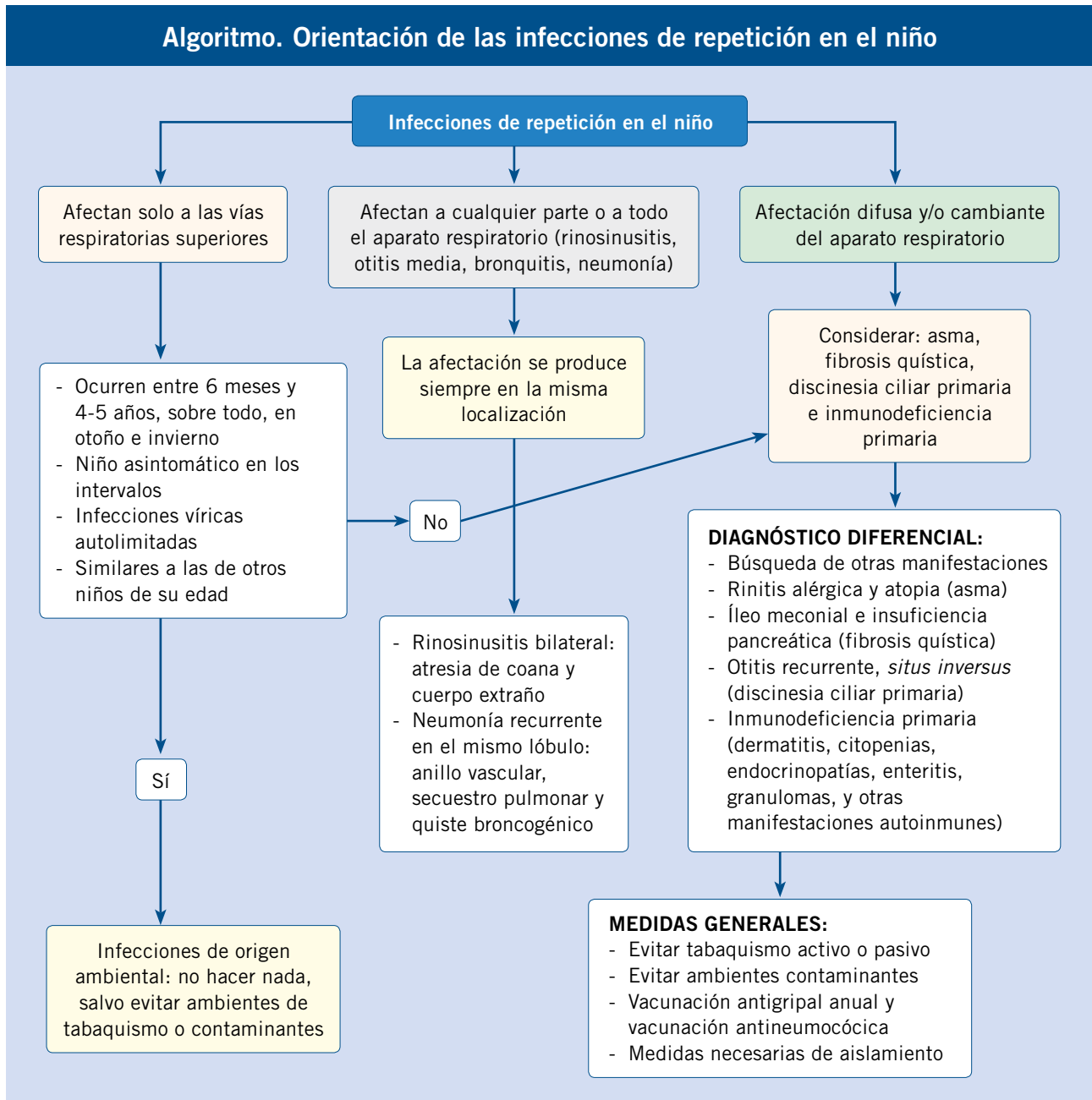
Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Infecciones de repetición en el niño

9. ¿Cuál de las siguientes características **NO** es propia de las infecciones respiratorias de vías altas de causa ambiental en los niños?
- Son de etiología viral.
 - Aparecen desde el nacimiento.
 - Aparecen, sobre todo, en otoño e invierno.
 - No se acompañan de manifestaciones en otros órganos o sistemas.
 - Aumentan con el tabaquismo pasivo.
10. ¿Cuál es la media anual de infecciones respiratorias de vías altas en los primeros 4 años de vida?, señale la respuesta **CORRECTA**:
- 2-4.
 - 4-6.
 - 6-8.
 - 8-10.
 - 10-12.
11. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones **NO** es correcta?
- La faringitis recurrente casi nunca es de causa bacteriana, ni suele ser manifestación de una enfermedad sistémica.
 - Es infrecuente que la otitis media recurrente, no acompañada de otras infecciones, sea manifestación de una enfermedad sistémica.
 - Un niño que ha padecido 3 neumonías recurrentes del lóbulo inferior izquierdo sin otras manifestaciones, es muy probable que padezca una inmunodeficiencia primaria.

- Es frecuente que en las inmunodeficiencias humorales exista sinusitis recurrente o crónica.
 - La deficiencia de IgA suele ser asintomática.
12. ¿Cuál de las siguientes opciones es **CORRECTA** en la discinesia ciliar primaria?
- Aproximadamente, un 90 % tienen defectos en la migración de vísceras torácicas y abdominales.
 - La enfermedad rinosinusal es poco frecuente.
 - Los síntomas se suelen iniciar en el primer año de vida.
 - El patógeno que con más frecuencia se aísla en las infecciones es *S. aureus*.
 - Es una enfermedad recesiva ligada al X.
13. ¿Cuál de las siguientes opciones es **CORRECTA** con respecto a las inmunodeficiencias primarias?
- En las agammaglobulinemias congénitas, los síntomas comienzan el primer mes de vida.
 - Las deficiencias de células T se acompañan, con frecuencia, de fenómenos autoinmunes.
 - Las deficiencias de factores tardíos del complemento se caracterizan por infecciones neumocócicas de repetición.
 - La profilaxis de las infecciones en la enfermedad granulomatosa crónica se lleva a cabo con cloxacilina.
 - Las verrugas diseminadas y persistentes pueden ser un signo de deficiencia de células B.

Caso clínico

14. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es **CORRECTA** con respecto a este paciente?
- Lo más probable es que padezca una agammaglobulinemia congénita ligada al X.
 - Lo más probable es que para su curación necesite un trasplante de progenitores hematopoyéticos.
 - La terapia definitiva de este paciente es tratamiento sustitutorio con inmunoglobulinas endovenosas o subcutáneas.
 - El paciente presenta, entre otras alteraciones, una dermatitis atópica.
 - Lo más probable es que sufra un síndrome de hiper-IgE.
15. ¿Cuál es la cifra **MÍNIMA** normal de linfocitos en sangre periférica en un niño de menos de 5 años de edad?
- 750/mm³.
 - 1.000/mm³.
 - 1.500/mm³.
 - 2.000/mm³.
 - 2.500/mm³.
16. ¿Cuál de las siguientes actuaciones está **CONTRAINDICADA** en este paciente?
- Vacunación anual con la vacuna inyectable de la gripe.
 - Vacunación frente a neumococo con la vacuna neumocócica conjugada 15-valente o 20-valente.
 - Vacunación frente a rotavirus.
 - Profilaxis continua con trimetoprim-sulfametoxazol.
 - Profilaxis continua con itraconazol.



Fiebre de origen desconocido

M. García Lorenzo^{*,**},
S. Melendo Pérez^{*}, P. Soler Palacín^{*}

^{*}Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría.
Hospital Infantil, Vall d'Hebron. Barcelona. España

^{**}Unidad de Infectología pediátrica. Ospedale Luigi Sacco.
Milán. Italia



Resumen

La fiebre de origen desconocido (FOD) en Pediatría se puede definir como la entidad en que la fiebre es el signo principal, sin haberse alcanzado un diagnóstico etiológico después de más de 7 días, a pesar de la realización correcta de anamnesis, exploración física y pruebas complementarias de primer nivel.

En la mayor parte de las ocasiones, la causa es una manifestación poco frecuente de una enfermedad común, principalmente infecciosa. Otras causas menos frecuentes son las inflamatorias o autoinmunes, seguidas de una miscelánea de enfermedades y, por último, las causas malignas. En un importante porcentaje de los casos no se llega a alcanzar un diagnóstico, siendo un buen predictor de resolución espontánea sin secuelas.

La anamnesis y la exploración física exhaustivas y repetidas a lo largo de la evaluación, son el elemento esencial del proceso diagnóstico de la FOD. Nos permitirá alcanzar la causa u optimizar las pruebas complementarias que nos lleven a ella, con el menor perjuicio para el paciente y de una forma eficiente. El tratamiento antibiótico o antiinflamatorio empírico debe evitarse en pacientes estables y sin una sospecha diagnóstica concreta, ya que podría enmascarar hallazgos que nos acercarán al diagnóstico.

Abstract

Fever of unknown origin (FUO) in pediatrics can be defined as an entity in which fever is the main sign, without having reached an aetiological diagnosis after more than 7 days, despite the correct performance of anamnesis, physical examination, and first-level complementary tests.

In most cases, the cause is an uncommon manifestation of a common disease, especially an infectious disease. Other less frequent causes are inflammatory or autoimmune, followed by a miscellany of diseases and finally, malignant diseases. In a significant percentage of cases, a diagnosis is not reached and is a good predictor of spontaneous resolution without sequelae.

Thorough and repeated history-taking and physical examination throughout the evaluation is the essential element in the diagnostic process of FUO. It will allow us to reach the cause or optimize the complementary tests that will lead us to the cause with the least harm to the patient and in an efficient manner.

Empirical antibiotic or anti-inflammatory treatment should be avoided in stable patients without a specific diagnostic suspicion, as they could mask findings that would bring us closer to the diagnosis.

Palabras clave: Fiebre de origen desconocido; Fiebre prolongada.

Key words: *Fever of unknown origin; Prolonged fever.*

OBJETIVOS

- Distinguir la fiebre de origen desconocido de otros patrones de fiebre prolongada.
- Conocer las causas más frecuentes de fiebre de origen desconocido en edad pediátrica.
- Realizar una aproximación diagnóstica basada en hallazgos de la anamnesis y la exploración física.
- Reconocer características diferenciales de las enfermedades o entidades más habituales incluidas en el diagnóstico diferencial de la fiebre de origen desconocido en Pediatría.
- Proponer un algoritmo diagnóstico escalonado para la realización de pruebas complementarias.

Introducción

La fiebre de origen desconocido es una entidad generalmente benigna y/o autolimitada en edad pediátrica, en la cual la fiebre es el signo principal y en la que no se alcanza un diagnóstico tras una evaluación inicial exhaustiva.

La fiebre de origen desconocido (FOD) es aquella fiebre de duración prolongada en la que no se llega a hallar la causa después de, al menos, una semana de evaluación detallada. Es un motivo de consulta desafiante y que puede, a pesar de deberse a una entidad benigna y/o autolimitada en la mayoría de los casos, generar una gran ansiedad en la familia⁽¹⁻³⁾.

Tabla I. Patrones de la fiebre^(1,2,7)

- **Fiebre sin foco:** presencia de fiebre de duración inferior a 72 horas, sin diagnóstico tras una anamnesis y exploración física meticolosas
- **Enfermedad prolongada con fiebre:** enfermedad en que la duración de la fiebre excede lo esperable para el diagnóstico clínico (>10 días para infecciones respiratorias de vías altas o >3 semanas para mononucleosis infecciosa)
- **Fiebre de origen desconocido (FOD, definición clásica):** enfermedad de, al menos, 3 semanas de duración, en la que la fiebre (>38,3°C) ocurre la mayoría de los días, y en la que no se dispone de un diagnóstico después de 1 semana de evaluación intensa
- **Pseudo-FOD:** episodios febriles sucesivos en contexto de infecciones virales de repetición, que generan la percepción en los padres de fiebre prolongada. Más frecuente en niños que acuden por primera vez a la guardería
- **Fiebre recurrente:** enfermedad en la que aparece fiebre y otros signos y síntomas, pero de forma intermitente a intervalos irregulares (a veces, en relación con la discontinuación de la terapia antimicrobiana)
- **Fiebre periódica:** episodios recurrentes, más o menos regulares, en que la fiebre es el signo cardinal, siendo los síntomas asociados similares y estereotipados en cada uno de los episodios. La duración de la fiebre puede ser de días a semanas, presentando una recuperación completa entre los episodios

El diagnóstico diferencial de la FOD en Pediatría incluye: enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes o inflamatorias y enfermedades malignas, entre otras. En la mayoría de las ocasiones, se trata de una presentación poco habitual de una enfermedad común, como los síndromes mononucleósicos⁽⁴⁾. Otras entidades, que pueden causar fiebre prolongada y que deben considerarse a medida que se avanza en el estudio, pueden alejarse del diagnóstico diferencial incluido en la práctica clínica habitual pediátrica, por lo que es importante mantener un alto índice de sospecha y ser metódicos en la realización de pruebas complementarias^(5,6).

La evaluación de la FOD requiere una anamnesis detallada con una revisión exhaustiva de los signos y síntomas para establecer su inicio y las características cardinales de la enfermedad, así como una exploración física minuciosa.

En la anamnesis tiene una gran importancia confirmar la presencia de la fiebre, su inicio, frecuencia y patrón, así como la descripción de los síntomas asociados. La diferenciación de los diferentes patrones de la fiebre (Tabla I) es esencial para orientar el estudio dentro del amplio diagnóstico diferencial de la fiebre prolongada, que nos permita llegar a un diagnóstico y finalmente al tratamiento, si es necesario, de la causa subyacente⁽¹⁾.

La exploración física debe ser completa y sistemática, debe incluir, además de la exploración habitual, los sistemas osteoarticular y reticuloendotelial (pal-

pación de adenopatías y visceromegalias), así como una valoración del crecimiento⁽¹⁾.

Dado que muchos de estos casos se presentan con otros signos y síntomas, aparte de la fiebre, es recomendable establecer un diagnóstico diferencial basado en síndromes⁽⁵⁾. Los exámenes complementarios deben seleccionarse, de forma que nos permitan confirmar o descartar aquellas enfermedades incluidas en nuestro diagnóstico diferencial. Realizar un amplio estudio mediante técnicas de imagen o con serologías de microorganismos inusuales, sin presentar una clínica o una exposición compatible, tiene un rendimiento bajo⁽¹⁾.

Definición

La definición clásica de FOD y que se ha seguido posteriormente, sobre todo en población adulta inmunocompetente, se publicó en 1961⁽⁸⁾ y la definía con 3 criterios: enfermedad de >3 semanas de duración, con fiebre de más de 38,3°C en varias ocasiones y sin llegar al diagnóstico después de 1 semana de estudio en régimen de hospitalización. Este último punto se modificó años después, aceptando 1 semana de evaluación intensiva sin precisar la hospitalización en todos los casos.

En Pediatría, los estudios sobre FOD han usado varias definiciones, variando el grado de temperatura para considerar fiebre, su frecuencia o la duración total necesaria, con rangos habitualmente menores a la definición clásica: >7 días, entre 14 y 21 días o >21 días⁽⁹⁾. Esto dificulta la homogeneización de los estudios, observándose variaciones en la frecuencia de las diferentes etiologías según la definición usada.

La interpretación de la fiebre debería individualizarse con nomogramas según edad y sexo del paciente (Fig. 1), considerando el método usado para su medición. La temperatura corporal normal en los niños puede variar hasta 1,5°C a lo largo del día, con temperaturas pico en horas vespertinas. Esto puede llevar a los padres a considerar como fiebre de bajo grado, temperaturas que por su ciclo circadiano diario estén dentro del rango de normalidad^(1,5).

Siendo consecuentes con la definición usada previamente en otras publi-

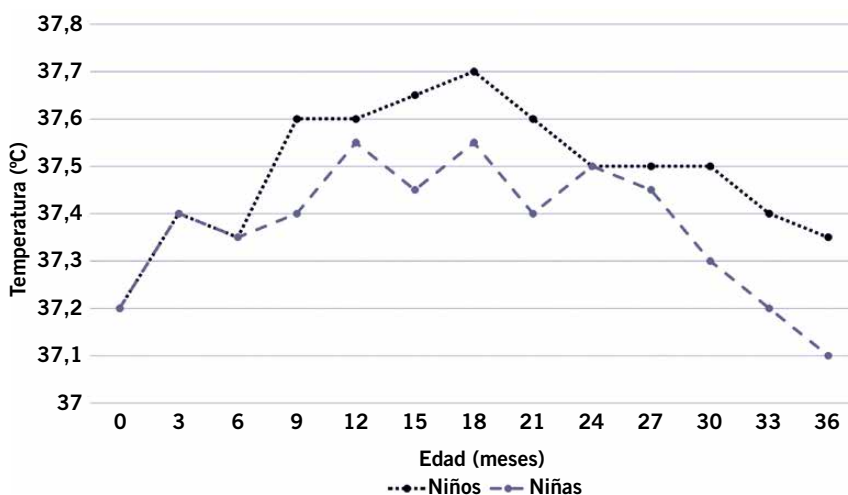


Figura 1. Valores de normalidad de temperatura rectal media para niños y niñas hasta 36 meses. Adaptado de: Manthiram K, Edwards KM, Long SS. Prolonged, Recurrent, and Periodic Fever Syndromes. En: Long SS, Prober CG, Fischer M, Kimberlin DW. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023. p. 123-34.

caciones de nuestro entorno^(3,7,10), consideramos como fiebre de origen desconocido a aquella enfermedad donde predomina la fiebre (documentada, >38°C) de más de 7 días de duración, con un diagnóstico incierto posterior a una valoración mediante una historia clínica detallada, una exploración física minuciosa y la realización de pruebas complementarias de primer nivel.

Etiología

Las infecciones son la causa más habitual de fiebre de origen desconocido. No alcanzar un diagnóstico después de una evaluación correcta, es un buen predictor de resolución espontánea.

La causa más frecuente de FOD en niños son las enfermedades infecciosas,

incluyendo las virales, bacterianas y parasitarias (Tabla II); entre las causas no infecciosas a considerar (Tabla III), se encuentran las enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias, las malignas y una miscelánea de otras enfermedades⁽¹⁾.

En un porcentaje elevado de casos (en alguna serie casi hasta el 50 %)^(4,11), no se llega a un diagnóstico etiológico a pesar de un estudio exhaustivo, siendo esto

Tabla II. Causas infecciosas de fiebre de origen desconocido (FOD)^(1,3,6,15,16)

<i>Infeción</i>	<i>Manifestaciones clínicas o analíticas / Exposición relevante</i>	<i>Aproximación diagnóstica</i>
Bacterianas		
Sinusitis / Mastoiditis	<ul style="list-style-type: none"> – Fiebre, cefalea, rinorrea, hipoacusia, vértigo – Raras sin otros signos asociados 	<ul style="list-style-type: none"> – TC de senos/mastoides
Osteomielitis	<ul style="list-style-type: none"> – Dolor óseo localizado “en punta de dedo” – Elevación de reactantes de fase aguda (RFA) 	<ul style="list-style-type: none"> – Hemocultivo – Radiografía – RM – Gammagrafía ósea
Abscesos abdominales	<ul style="list-style-type: none"> – Dolor abdominal vago o localizado – Elevación de RFA – Secundaria a apendicitis, cirugía abdominal previa o enfermedad inflamatoria intestinal 	<ul style="list-style-type: none"> – Ecografía abdominal – TC abdominal – RM abdominal
Endocarditis infecciosa	<ul style="list-style-type: none"> – Aparición o modificación de un soplo – Bacteriemia persistente a pesar de tratamiento antibiótico – Esplenomegalia – Hemorragias en astilla – Petequias y hemorragias conjuntivales – Anemia y hematuria – Mayor riesgo, si cardiopatía congénita 	<ul style="list-style-type: none"> – Hemocultivos seriados – Ecocardiografía – Endocarditis con cultivos negativos pensar en: <i>Bartonella henselae</i>, <i>Coxiella burnetti</i>, <i>Streptobacillus</i>, <i>Brucella</i> spp. y bacterias HACEK (<i>Haemophilus</i> spp., <i>Aggregatibacter</i>, <i>Cardiobacterium</i>, <i>Eikenella corrodens</i> y <i>Kingella</i>)
Discitis y abscesos intraespinales	<ul style="list-style-type: none"> – Fiebre, dolor de espalda, dificultad para la deambulación y para la extensión del tronco – Leucocitosis con neutrofilia 	<ul style="list-style-type: none"> – TC y RM – Gammagrafía ósea
Tuberculosis (<i>M. tuberculosis complex</i>)	<ul style="list-style-type: none"> – FOD en formas diseminadas, como la miliar y otras formas extrapulmonares – Monocitosis. Elevación de RFA – Exposición al caso fuente y procedencia de zonas de alta prevalencia 	<ul style="list-style-type: none"> – Mantoux/IGRA – Radiografía de tórax/TC – Estudio microscópico – PCR/Cultivo
Enfermedad por arañazo de gato (<i>B. henselae</i>)	<ul style="list-style-type: none"> – Fiebre de bajo grado con: <ul style="list-style-type: none"> • Linfadenitis regional • Lesiones hipocólicas en hígado y bazo • Sin otros signos – Puede presentar lesión pápulo-pustular en el lugar de inoculación – Otros síntomas: molestias abdominales, sudoración nocturna o pérdida de peso – Signos de neurorretinitis en fondo de ojo – Contacto con gatos, especialmente jóvenes 	<ul style="list-style-type: none"> – Serología para <i>B. henselae</i> – Ecografía abdominal: lesiones hipocogénicas en hígado y bazo
Fiebre tifoidea (<i>S. typhi</i>)	<ul style="list-style-type: none"> – Fiebre en picos altos con poca variación, bradicardia relativa, dolor abdominal y estreñimiento, cefalea y exantema macular en abdomen (roséola tifoidea) – Linfopenia – Posterior a viajes a zonas endémicas 	<ul style="list-style-type: none"> – Hemocultivo – Coprocultivo – Cultivo de aspirado de médula ósea (si antibiótico previo)
Brucelosis (<i>Brucella</i> spp.)	<ul style="list-style-type: none"> – Fiebre alta oscilante, sudoración profusa, artralgias y hepatoesplenomegalia – Elevación de transaminasas. Linfopenia. Anemia con Coombs-positivo. Uveítis – Exposición a animales de granja o ingestión de productos lácteos no pasteurizados 	<ul style="list-style-type: none"> – Serología específica – PCR – Cultivo

(Continúa)

Tabla II. Causas infecciosas de fiebre de origen desconocido (FOD)^(1,3,6,15,16) (continuación)

Infección	Manifestaciones clínicas o analíticas / Exposición relevante	Aproximación diagnóstica
Tularemia (<i>F. tularensis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> – Fiebre con tiritona, adenopatía, cefalea, mialgias y sintomatología gastrointestinal – Exposición por contacto o aerosoles con animales muertos (sobre todo roedores) y picadura de garrapatas 	<ul style="list-style-type: none"> – Serología específica – PCR
Fiebre Q (<i>C. burnetti</i>)	<ul style="list-style-type: none"> – Fiebre prolongada y aumento de transaminasas – Exposición a animales de granja, aerosoles durante el parto en gatos o ingestión de productos lácteos no pasteurizados 	<ul style="list-style-type: none"> – Serología específica – PCR
Leptospirosis (<i>Leptospira</i> spp.)	<ul style="list-style-type: none"> – Fiebre, tiritona, mialgias, cefalea, tos, ictericia y síntomas gastrointestinales – Exposición cutáneo-mucosa durante el baño con agua contaminada de orina de animales 	<ul style="list-style-type: none"> – Serología específica
Enfermedad de Lyme (<i>B. burgdorferi</i>)	<ul style="list-style-type: none"> – Fiebre de bajo grado, eritema migrans (2/3 de los pacientes), sintomatología gripal, linfadenopatía localizada y artralgias – Antecedente de picadura de garrapata o de actividades al exterior en áreas endémicas 	<ul style="list-style-type: none"> – Diagnóstico clínico (presencia de eritema migrans) – Serología (ELISA/Immunoblot)
Fiebre botonosa mediterránea (<i>R. conorii</i>)	<ul style="list-style-type: none"> – Erupción cutánea y cefalea – Citopenias – Antecedente de picadura de garrapata o de actividades al exterior en áreas endémicas 	<ul style="list-style-type: none"> – Serología específica
Víricas		
Mononucleosis infecciosa (VEB)	<ul style="list-style-type: none"> – Tríada: fiebre, faringitis y linfadenopatía. La fiebre suele ser de bajo grado y puede asociar fatiga y edema palpebral – Puede presentar hepatoesplenomegalia – Elevación de transaminasas y linfocitosis atípica – Exposición ubicua 	<ul style="list-style-type: none"> – Serología específica – Falsos negativos de la reacción de Paul-Bunnell en los menores de 4 años
Infección por CMV	<ul style="list-style-type: none"> – Fiebre prolongada de bajo grado, con o sin linfadenopatía. Faringitis y esplenomegalia menos frecuente que en mononucleosis infecciosa – Leucopenia, neutropenia y trombopenia. Elevación de transaminasas 	<ul style="list-style-type: none"> – Serología específica
Infección por VIH	<ul style="list-style-type: none"> – Síndrome mononucleósico y hepatoesplenomegalia – Linfopenia, trombopenia e hipergammaglobulinemia – Exposición por contacto sexual de riesgo, transmisión vertical o perinatal no detectada 	<ul style="list-style-type: none"> – PCR – Serología específica
Parasitarias		
Malaria (<i>Plasmodium</i> spp.)	<ul style="list-style-type: none"> – Patrón de fiebre recurrente no siempre presente – Anemia y esplenomegalia – Exposición a picadura de mosquito en áreas endémicas 	<ul style="list-style-type: none"> – Gota gruesa, extensión de sangre periférica, test de detección rápida de antígeno y PCR
Toxoplasmosis (<i>T. gondii</i>)	<ul style="list-style-type: none"> – Fiebre y adenopatías – Contacto con gatos 	<ul style="list-style-type: none"> – Serología específica
Leishmaniasis visceral (<i>L. donovani complex</i>)	<ul style="list-style-type: none"> – Fiebre alta y hepatoesplenomegalia – Citopenia 2 o más series y anemia con Coombs-positivo – Exposición a zonas endémicas (frecuente en cuenca mediterránea) y contacto con perros 	<ul style="list-style-type: none"> – Visualización microscópica por tinción de Giemsa o Wright en biopsia o aspirado de médula ósea – Serología específica
Larva migrans visceral (<i>Toxocara canis, Toxocara cati</i>)	<ul style="list-style-type: none"> – Hepatoesplenomegalia, tos y urticaria – Eosinofilia e hipergammaglobulinemia – Exposición a heces de perros o gatos 	<ul style="list-style-type: none"> – Serología específica
Fúngicas		
Histoplasmosis (<i>Histoplasma capsulatum</i>), coccidioidomicosis (<i>Coccidioides</i> spp.), blastomicosis (<i>Blastomyces</i> spp.)	<ul style="list-style-type: none"> – Neumonía (infiltrados pulmonares persistentes) y hepatoesplenomegalia – Exposición a zonas endémicas 	<ul style="list-style-type: none"> – Detección de antígeno específico en orina o en otros fluidos – Serología específica

CMV: citomegalovirus; ELISA: análisis de inmunoabsorción ligada a las enzimas; IGRA: ensayo de liberación de interferón gamma; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; VEB: virus de Epstein-Barr; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla III. Causas no infecciosas de fiebre de origen desconocido (FOD)^(1,17,18)

Enfermedad causal	Manifestaciones clínicas y analíticas / Condiciones de riesgo	Aproximación diagnóstica
Enfermedad de Kawasaki	<ul style="list-style-type: none"> - Fiebre prolongada, alteraciones de labios y/o mucosa oral, inyección conjuntival bulbar no supurativa, exantema maculopapular, eritema y edema de manos y pies, descamación periungueal (fase subaguda) y linfadenopatía cervical - Elevación de RFA, elevación de transaminasas, hiponatremia, hipoalbuminemia y piuria estéril. Trombocitosis (2ª semana) - Más común en <5 años 	<ul style="list-style-type: none"> - Criterios clínicos (considerar formas incompletas) - Ecocardiografía (identificación de aneurismas coronarios)
Artritis idiopática juvenil sistémica	<ul style="list-style-type: none"> - Fiebre de alto grado, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, exantema evanescente, poliserositis y artritis (puede no estar presente de inicio) - Anemia, leucocitosis con neutrofilia y trombocitosis. Elevación RFA - Pico de presentación: 1-5 años - Esporádico o familiar 	<ul style="list-style-type: none"> - Criterios clínicos ILAR - Técnicas de imagen articular
Lupus eritematoso sistémico	<ul style="list-style-type: none"> - Malestar, pérdida de peso y afectación multisistémica (piel, renal, articular) - Linfopenia, trombopenia. PCR puede ser normal - Familiar o esporádico 	<ul style="list-style-type: none"> - ANA - Ac anti-dsDNA - Ac anti-músculo liso
Enfermedad inflamatoria intestinal	<ul style="list-style-type: none"> - Estancamiento ponderal, síntomas gastrointestinales, fistula perianal y aftas orales - Anemia ferropénica y elevación RFA - Familiar o esporádica 	<ul style="list-style-type: none"> - Calprotectina fecal - Endoscopia - RM abdominal - Estudio baritado
Enfermedades malignas (leucemia linfoblástica aguda, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, neuroblastoma)	<ul style="list-style-type: none"> - Pérdida de peso, fatiga, hepatoesplenomegalia, adenopatías y dolor musculoesquelético difuso - Citopenia 2 o más series, elevación LDH y ácido úrico - Fundamental, alto grado de sospecha 	<ul style="list-style-type: none"> - Frotis de sangre periférica - Biopsia o aspirado de médula ósea o biopsia tisular - TC/RM tórax/abdomen/pelvis - Cribado de catecolaminas
Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH)	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad severa, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías y exantema - Citopenia 2 o más series, elevación importante de RFA (sugiere fuertemente valor ferritina >10.000 µg/mL), hipofibrinogenemia e hipertrigliceridemia - Puede ser primaria/familiar o secundaria: desencadenada por infecciones y enfermedades reumatológicas 	<ul style="list-style-type: none"> - Criterios diagnósticos: clínicos y analíticos - Estudio genético
Histiocitosis de Langerhans	<ul style="list-style-type: none"> - Fiebre, exantema, visceromegalias, síntomas gastrointestinales y diabetes insípida - Lesiones osteolíticas 	<ul style="list-style-type: none"> - Radiografía de cráneo - Biopsia y demostración de células de Langerhans
Fiebre farmacológica	<ul style="list-style-type: none"> - Exantemas, alteración orgánica (disfunción renal, cardíaca, pulmonar) y estado general conservado - Eosinofilia. Leucocitosis con neutrofilia - Prescripción de fármacos que la puedan causar (Tabla IV) 	<ul style="list-style-type: none"> - Resolución de la fiebre tras su retirada
Fiebre facticia (síndrome de Munchausen o de Munchausen por poderes)	<ul style="list-style-type: none"> - Discordancia entre temperatura y afectación de parámetros vitales. Ausencia de malestar - Normalidad de reactantes de fase aguda - Dinámica familiar predisponente 	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico clínico e ingreso para monitorización de la temperatura por personal médico
Desacondicionamiento	<ul style="list-style-type: none"> - Fiebre de bajo grado o falsa percepción de fiebre, fatiga, baja vitalidad y pérdida de autoestima - Normalidad de exploraciones complementarias - Personalidad autoexigente previa. Episodio viral desencadenante 	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de exclusión
Disfunción hipotalámica, diabetes insípida y disautonomía	<ul style="list-style-type: none"> - Fiebre elevada con pocas variaciones. Sin respuesta a AINEs - RFA normales e hipernatremia - Enfermedad subyacente, síndrome genético o anomalía anatómica 	<ul style="list-style-type: none"> - Criterios clínicos - Pruebas analíticas y de imagen

Ac: anticuerpo; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; ANA: anticuerpo antinuclear; dsDNA: ácido desoxirribonucleico de doble cadena; ILAR: International League of Associations for Rheumatology; LDH: lactatodeshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva; RFA: reactantes de fase aguda; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

un predictor de resolución espontánea sin secuelas⁽¹⁾. Este elevado número de casos sin diagnóstico puede deberse, en la población pediátrica, a unos criterios de inclusión más laxos (menos días de fiebre) y, en la población general, a una mayor disponibilidad de mejores técnicas diagnósticas (de imagen, serológicas, de detección molecular) que permiten un diagnóstico más precoz, antes de cumplir criterio de FOD, haciendo que en aquellos casos con criterios reales haya una menor probabilidad de alcanzar un diagnóstico^(1,3).

En la mayor revisión sistemática realizada hasta el momento en población pediátrica⁽¹²⁾, que incluyó 1.638 pacientes de entre 0 y 18 años con fiebre de 1 a 3 semanas de duración, la causa fue infecciosa en un 51 % (de las cuales entre un 56-71 % bacterianas, y entre un 3-15 % víricas, siendo la causa viral más frecuente en países desarrollados); la segunda situación más frecuente (23 %) fue no hallar la etiología (más frecuente en países desarrollados que en vías de desarrollo, 31 % *vs* 18 %), seguida de entidades incluidas en miscelánea (11 %), enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias (9 %) y, por último, las enfermedades malignas (6 %).

En series más recientes^(9,13), se observa que la etiología se modifica según el grupo de edad y la duración de la fiebre. Las causas infecciosas son más frecuentes en los menores de 6 años, teniendo en niños más mayores y adolescentes un mayor peso relativo las enfermedades autoinmunes y la enfermedad inflamatoria intestinal⁽¹⁾. Las enfermedades malignas son la causa menos habitual de FOD en todas las edades. Una mayor duración de la fiebre reduce la probabilidad de una causa infecciosa y aumenta la probabilidad de no alcanzar un diagnóstico^(9,14).

Causas infecciosas (Tabla II)

Bacterianas

Las infecciones localizadas como infección urinaria (sobre todo en menores de 2 años), neumonía, sinusitis, mastoiditis, endocarditis o infecciones osteoarticulares (especialmente las que afectan columna y pelvis por su dificultad en el diagnóstico), pueden ser, en casos paucisintomáticos, causa de fiebre prolongada, por lo que se debe mantener un alto índice de sospecha diagnóstica^(2,14).

Los abscesos abdominales pueden ser también causa de FOD. Se pueden producir como consecuencia de una apendicitis perforada no diagnosticada, como complicación de una enfermedad inflamatoria intestinal, cirugía abdominal previa, traumatismos o enfermedad pélvica inflamatoria. Debemos considerar también los abscesos en el sistema nervioso central en pacientes sometidos a neurocirugía, como complicación de sinusitis o mastoiditis, o con disrafismos espinales.

La tuberculosis, por su incidencia a nivel global, es un diagnóstico a valorar, sobre todo en pacientes con síntomas sugestivos, hallazgos radiográficos compatibles, expuestos a casos bacilíferos o que provienen de zonas con una elevada prevalencia. La FOD es más frecuente en las formas extrapulmonares y diseminadas como la miliar⁽⁷⁾.

Se deben considerar también otros microorganismos causantes de infecciones granulomatosas en caso de exposición plausible como: *Bartonella henselae*, *Salmonella typhi*, *Brucella* spp. y *Francisella tularensis*. Por su frecuencia en nuestro medio, es importante considerar la enfermedad por arañazo de gato, incluso sin una exposición estrecha a gatos conocida (un 25 % de los casos confirmados no la presenta)^(2,7,15,16). Su manifestación más frecuente es la afectación localizada con adenitis en la cadena linfática de drenaje de la zona de inoculación (donde aparece una pápula o pústula) y que suele resolverse sin tratamiento en 2-4 meses. Otras manifestaciones pueden ser: FOD, lesiones granulomatosas hepatoesplénicas, osteomielitis, endocarditis con cultivos negativos y afectación oftálmica (neurorretinitis y síndrome oculoglandular de Parinaud). Esta afectación sistémica de la enfermedad precisa tratamiento antibiótico para su resolución, recomendándose, según opinión de expertos, la combinación de un macrólido y rifampicina o un aminoglucósido, con una duración variable según la afectación y precisando asociar corticoides en caso de neurorretinitis o formas graves^(15,16).

La fiebre tifoidea y la brucelosis son causas comunes de fiebre prolongada en países en vías de desarrollo, por lo que deben incluirse en el diagnóstico diferencial en caso de viajes a estos países o en caso de ingesta de productos lácteos no pasteurizados⁽¹⁰⁾.

En caso de exposición a zonas boscosas en regiones endémicas, habrá que considerar diversas enfermedades transmitidas por garrapatas o como la enfermedad de Lyme (*Borrelia burgdorferi*) o la fiebre botonosa del mediterráneo (*Rickettsia conorii*). Suelen presentar, además de la fiebre, síntomas pseudogripales, en ocasiones alteraciones cutáneas específicas y otras manifestaciones sistémicas⁽²⁾.

Víricas

Las causas víricas de FOD se deben principalmente a virus habituales en la infancia que producen síntomas de una duración inusualmente larga. Entre ellas, las más frecuentes son: la mononucleosis infecciosa por virus Epstein-Barr (VEB), y las infecciones por citomegalovirus (CMV), adenovirus y enterovirus.

Se recomienda, por su importancia, el estudio serológico del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en todos los casos, siendo causa de fiebre prolongada en la primoinfección (considerar en pacientes adolescentes) o debido a infecciones oportunistas. Una primera aproximación para su despistaje es la revisión de las serologías maternas frente a VIH, especialmente en niños sin otros factores de riesgo, aunque su negatividad no descarta de forma completa esta posibilidad.

Parasitarias

En pacientes que han viajado en los últimos meses a países tropicales, se debe considerar el diagnóstico de malaria, aconsejándose solicitar en todos los pacientes su estudio.

Otras causas parasitarias de FOD a destacar son: la toxoplasmosis, la leishmaniasis y la larva migrans visceral. La infección por *Toxoplasma gondii* es la causa de infección parasitaria más frecuente en climas templados, pudiendo causar fiebre persistente de bajo grado con síntomas similares a una mononucleosis infecciosa. La leishmaniasis visceral, causada por *Leishmania donovani* complex, es endémica en zonas del litoral mediterráneo y está cobrando relevancia en otras zonas de la Península Ibérica; se debe considerar en casos de fiebre prolongada, sobre todo, si está asociada a esplenomegalia significativa y pancitopenia.

Fúngicas

El hallazgo de infecciones por microorganismos inusuales (*Can-*

didia spp., *Aspergillus* spp. o *Cryptococcus* spp.) durante el estudio de una FOD, nos debe alertar de la posibilidad de una inmunodeficiencia, primaria o secundaria. Debemos sospechar también defectos inmunológicos en infecciones que no responden al tratamiento adecuado o que se asocian a dermatitis, enfermedades autoinmunes o estancamiento ponderal o estatural^(2,5).

Consideraremos el diagnóstico de micosis endémicas (histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis) en pacientes con enfermedad pulmonar, si han residido previamente o viajado a una región endémica. En estos casos, valoraremos también la ocupación familiar, aficiones y las actividades de ocio que puedan incrementar su exposición, así como la presencia de aves y murciélagos en los alrededores de la vivienda⁽¹⁾.

Causas no infecciosas (Tabla III)

Enfermedades reumatológicas

De entre las causas no infecciosas, las más frecuentes, en la mayoría de las series, son las enfermedades autoinmunes/inflamatorias. La más común es la forma sistémica de la **artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs)**, seguida de **lupus eritematoso sistémico (LES)** y, más raramente, la **panarteritis nodosa (PAN)**. La AIJs es una enfermedad autoinflamatoria poligénica y debe sospecharse en pacientes con picos febriles elevados, alternados con determinaciones de hipotermia, asociados a un exantema máculo-papular asalmonado evanescente, más evidente durante los picos febriles, inflamación sinovial, poliserositis, adenopatías, hepatoesplenomegalia y elevación de reactantes de fase aguda (RFA). A pesar de precisar la presencia de artritis para el diagnóstico, hasta en un 70 % de los casos no está presente en el debut⁽¹⁸⁾.

Las causas autoinmunes se tienen que sospechar en caso de fiebre prolongada con picos de alto grado, sobre todo, si persiste a pesar de haber iniciado, de forma empírica, tratamiento antibiótico de amplio espectro⁽⁶⁾.

Enfermedades malignas

La fiebre en las enfermedades malignas puede deberse a infección secundaria a neutropenia o a fenómenos paraneoplásicos de liberación de citoquinas⁽⁶⁾. Entre las causas malig-

nas de fiebre, las más frecuentes son: la **leucemia**, el **linfoma de Hodgkin** y el **neuroblastoma**, que deben descartarse activamente, especialmente si se asocian síntomas como: pérdida de peso, dolores musculoesqueléticos mal definidos, sudoración nocturna o adenopatías^(2,6).

Miscelánea

La **enfermedad de Kawasaki** es, en países desarrollados, la causa más frecuente de FOD de las clasificadas como miscelánea. Debemos tenerla presente, sobre todo, en formas incompletas o atípicas (menos de 4 criterios diagnósticos principales y hallazgos de laboratorio y ecocardiográficos compatibles) y en menores de 6 meses, en los cuales es más frecuente la manifestación como fiebre prolongada de forma aislada. Se debe perseguir el diagnóstico, ya que la persistencia de la fiebre es una de las indicaciones de tratamiento con gammaglobulina intravenosa, más allá de los primeros 10 días de enfermedad⁽¹⁷⁾.

Una entidad recientemente descrita, con características clínicas comunes, es el **síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C)**, una complicación poco frecuente posterior a la infección por SARS-CoV-2. Se presenta habitualmente con fiebre prolongada asociada a signos y síntomas de afectación cardiovascular, mucocutánea y/o gastrointestinal.

En la **enfermedad inflamatoria intestinal**, la fiebre puede llegar a ser más importante que la sintomatología abdominal, especialmente en la enfermedad de Crohn. Su búsqueda activa se debe realizar en casos de elevación de RFA, anemia, pérdida de peso o fallo de medro, incluso sin síntomas gastrointestinales.

La fiebre es una reacción adversa farmacológica frecuente. A pesar de que se ha descrito, de forma más habitual, asociado a determinados fármacos (Tabla IV), potencialmente se puede atribuir prácticamente a cualquier fármaco. Es importante tener en cuenta también productos de fitoterapia o terapias no convencionales durante la anamnesis sobre medicación. La **fiebre de causa medicamentosa** suele resolverse en las primeras 48-72 horas tras su retirada, por lo que se recomienda la retirada de cualquier medicación no imprescindible al inicio del estudio de la FOD^(2,18).

Se ha descrito una entidad en adolescentes, llamada **desacondicionamiento**, que suele ocurrir después de un cuadro febril bien definido. Se caracteriza por fiebre de bajo grado o percibida erróneamente como fiebre asociada a fatiga y disminución de la vitalidad. Este malestar suele provocar incapacidad para acudir de forma continua a la escuela y desarrollar actividades que, previo al

Tabla IV. Fármacos que pueden causar fiebre de origen desconocido^(2,19)

Antimicrobianos	Penicilinas, cefalosporinas, vancomicina, isoniazida, rifampicina, quinolonas, minociclina, eritromicina, estreptomycin, sulfamidas, nitrofurantoína, anfotericina B, aciclovir y mebendazol
Antiinflamatorios no esteroideos	Ibuprofeno, naproxeno y salicilatos
Antiarrítmicos	Procainamida y quinidina
Anticomociales	Barbitúricos, carbamazepina y fenitoína
Antagonistas del receptor de leucotrienos	Montelukast y zafirlukast
Antagonistas del receptor histamina	Clorfeniramina, ranitidina y cimetidina
Agentes antineoplásicos	6-mercaptopurina, bleomicina, cisplatino, arabinósido de citosina, daunorrubicina, clorambucil, hidroxiurea, interferón, L-asparaginasa y vincristina
Inmunosupresores	Azatioprina, everolimus, sirolimus, y micofenolato mofetil
Otros	Anfetaminas, furosemida, hidroclorotiazida, hidralacina, heparina, alopurinol, metoclopramida, propiltiouracilo, sulfasalazina, teofilina, tiroxina y componentes de fitoterapia

inicio del cuadro clínico, realizaban con normalidad. Suele existir cierta discordancia entre el número y la gravedad de los síntomas referidos y la normalidad de la exploración física y de los exámenes complementarios^(1,3).

Por último y como diagnóstico de exclusión, debemos considerar la **fiebre facticia**. Es aquella fiebre simulada por el paciente (síndrome de Munchausen) o por sus padres/cuidadores (síndrome de Munchausen por poderes). Se debe sospechar en caso de fiebre con patrón no habitual (picos muy breves o sin incremento vespertino de la temperatura), ausencia de taquicardia con la fiebre o calor al tacto, así como la no detección de la fiebre por otro observador⁽³⁾.

Diagnóstico

La evaluación de los pacientes con fiebre de origen desconocido siempre debe iniciarse con una historia clínica y una exploración física exhaustivas, los hallazgos de las mismas nos guiarán a las pruebas complementarias, que se solicitarán de forma escalonada.

Anamnesis

En la **anamnesis** se interrogará sobre la fiebre (duración, grado, método de medición, frecuencia, patrón y respuesta a antitérmicos), así como de cada uno de los síntomas y signos asociados (erupción cutánea, aftas orales, sintomatología gastrointestinal, pérdida de peso, artralgias, etc.), registrando su relación temporal con la fiebre. La demostración de la presencia de la fiebre en un entorno médico, es un punto crítico antes de continuar con el estudio. En caso de una atención ambulatoria, se solicitará a la familia un diario de la fiebre, registrando, al menos, dos mediciones de la temperatura en los extremos del día, siempre en el mismo horario y con el mismo método⁽⁵⁾.

Se debe interrogar sobre: los antecedentes fisiológicos del paciente, incluyendo su estado vacunal, su desarrollo ponderoestatural (realizar curvas de peso y talla) y psicomotor/neurocognitivo; contexto epidemiológico, incluyendo antecedentes de viajes internacionales y medidas profilácticas; y exposición a personas con infecciones contagiosas, a animales, picaduras de insectos o consumo de alimentos que puedan suponer un riesgo. Deben registrarse los antece-

dentos patológicos, incluyendo ingresos y cirugías previas, así como cualquier fármaco u otros productos medicinales que pueda estar recibiendo el paciente. En adolescentes, debemos preguntar sobre actividad sexual que les pueda exponer a un riesgo de infecciones por esta vía^(5,7). Preguntaremos activamente por historia familiar de enfermedad autoinmune, inmunodeficiencia o de infecciones recurrentes o inusuales.

Es fundamental, en caso de no llegar a un diagnóstico, reinterrogar de forma periódica, tratando de encontrar datos que hayan sido olvidados o considerados de poca importancia en anamnesis previas.

Exploración física

La **exploración física** debe ser completa y por aparatos y sistemas, incluyendo^(3,7,14):

- **Parámetros vitales:** valorar el adecuado incremento de la frecuencia cardiaca con la fiebre (la frecuencia cardiaca aumenta alrededor de 10 latidos por minuto por cada 1°C de temperatura corporal por encima de la temperatura normal)⁽²⁰⁾.
- **General:** valoración ponderoestatural y comparación con medidas previas ante la posibilidad de pérdida de peso o disminución del crecimiento en relación al episodio.
- **Piel:** podemos encontrar exantemas máculo-papulares que nos orienten a cuadros virales o a enfermedad de Kawasaki; exantema asalmonado evanescente concomitante con la fiebre en la forma sistémica de AIJ; petequias en otras infecciones virales o endocarditis infecciosa; lesiones como el eritema crónico *migrans*, que nos orienta a una enfermedad de Lyme; o lesiones compatibles con otras picaduras de insectos, incluyendo garrapatas, que nos hagan pensar en enfermedades transmitidas por vectores.
- **Mucosa oral y faringe:** presencia de hiperemia faríngea con o sin exudados; aftas orales; u otras alteraciones de la mucosa oral, como lengua aframbuesada o labios fisurados.
- **Cardio-respiratoria:** evaluaremos la presencia de soplos o alteración de los tonos cardíacos. Detección de alteraciones a la auscultación respiratoria o presencia de acropaquias.

- **Reticuloendotelial:** exploración de los ganglios linfáticos de todos los territorios palpables (occipital, pre y retroauricular, cervical, supraclavicular, axilar, epitroclear, inguinal y poplíteo) y un registro y descripción de sus características. Palpación de hepato o esplenomegalias en infecciones u otras enfermedades que puedan causarlas.
- **Oftálmica:** valorar presencia de conjuntivitis con o sin secreción, edema palpebral, signos de uveítis y afectación del fondo de ojo.
- **Gastrointestinal:** exploración abdominal en busca de signos de dolor localizado o peritonismo que sugieran abscesos, o presencia de visceromegalias. Evaluaremos presencia de fisuras o fistulas rectales.
- **Musculo-esquelética:** palpación ósea en busca de puntos dolorosos e inspección de todas las articulaciones en busca de asimetrías, signos flogóticos o alteración del rango de movimientos.
- **Genital/ginecológica:** en adolescentes, en busca de signos de infecciones de transmisión sexual o aftas genitales.

En las tablas II y III se pueden ver los signos a la exploración más frecuentes de algunas entidades que se incluyen en el diagnóstico diferencial de la FOD.

La exploración física debe repetirse a diario si el paciente está hospitalizado, preferiblemente durante la fiebre para poder valorar posibles signos clínicos ausentes en apirexia; o bien, en cada una de las visitas, si el seguimiento se realiza de forma ambulatoria.

Una historia clínica o una exploración física incompletas, que causen un retraso en el diagnóstico o en la solicitud de pruebas complementarias que nos lleven a él, puede ser una causa a evitar de persistencia de la fiebre⁽⁷⁾.

Pruebas complementarias

El proceso diagnóstico de la FOD se realiza de forma escalonada en diversas fases, guiado por los datos obtenidos de la anamnesis y la exploración física, intentando descartar inicialmente aquellas enfermedades que, por edad, frecuencia en nuestro medio o antecedente de exposición, sean más verosímiles (Algoritmo). Tiene el objetivo de llegar al diagnóstico de forma precoz, evitando la realización de pruebas inne-

cesarias y asegurando un uso racional de los recursos. A pesar de que se han propuesto diversos algoritmos diagnósticos^(2,3,5,7,21), no se han efectuado estudios que demuestran la superioridad de uno sobre otros para la detección precoz de la causa de FOD en pacientes pediátricos.

La velocidad en que se avanzará en el estudio, dependerá del estado clínico del paciente y de la presencia o no de hallazgos en fases previas, reservándose las pruebas más invasivas a casos sugestivos de enfermedad severa^(1,5).

Debemos recordar la importancia de repetir la historia clínica y la exploración física en cada uno de los escalones, en busca de nuevos detalles o hallazgos clínicos que nos permitan dirigir y optimizar nuestras peticiones, evitando pruebas innecesarias.

Las **pruebas complementarias** que se recomiendan en el **primer escalón** a la mayoría de los pacientes con FOD incluyen: hemograma con fórmula, frotis de sangre periférica, bioquímica básica (perfil hepático y renal, lactato-deshidrogenasa [LDH], iones, ácido úrico, albúmina y proteínas totales), reactantes de fase aguda (proteína C reactiva [PCR], velocidad de sedimentación globular [VSG] y ferritina), hemocultivo, urinoanálisis y urocultivo, prueba cutánea de la tuberculina y/o prueba de liberación de interferón gamma (IGRA) y radiografía de tórax (incluso sin síntomas respiratorios)⁽¹⁾. En el primer escalón se incluyen también las serologías a virus Epstein-Barr, citomegalovirus y *B. henselae*, dada su elevada frecuencia, y el HIV por su importancia. En esta primera fase se deben incluir, además, si son compatibles con la historia y la exploración inicial: otros estudios microbiológicos como el estudio de malaria (en caso de antecedente de viaje a zona endémica) o coprocultivo, si sospecha de fiebre tifoidea; y estudios serológicos incluidos en el segundo escalón o de imagen, como una ecografía abdominal, si asocia sintomatología abdominal o elevación de enzimas hepáticas en la analítica.

En un **segundo escalón** se recomienda repetir hemocultivos en caso de ser negativos los previos y ampliar el estudio serológico según historia clínica, incluyendo: *T. gondii* (contacto con gatos), *Brucella* spp. (ingesta de

leche no pasteurizada), *F. tularensis* (exposición a roedores), *Rickettsia* spp. o *Borrelia* spp. (picadura de garrapata), etc., en caso de no haberlas realizado previamente. Se recomienda también la realización de una ecocardiografía para evaluar las arterias coronarias y la presencia de vegetaciones, y una ecografía abdominal si no se había solicitado en la primera fase. Si existen síntomas sugerentes, se aconseja realizar una TC de senos, al ser la sinusitis una causa relativamente frecuente de FOD⁽⁵⁾. Si no existen signos de localización, no se recomienda la realización de otras pruebas de imagen (tomografía computarizada, resonancia magnética o gammagrafía), por presentar muy baja rentabilidad diagnóstica^(9,10). En niños con hallazgos sugestivos, sobre todo en los mayores de 5 años, se solicitará un estudio inmunológico que incluya: factor reumatoide (FR), anticuerpos antinucleares (ANA), antiestreptolisina O (ASLO), complemento (C3, C4, CH50 y AP50) y determinación de inmunoglobulinas. Durante esta segunda fase es recomendable, si se dispone de esta posibilidad, la realización de interconsulta a pediatras especialistas en Infectología, Reumatología y/o Hematología y Oncología, en función de la sospecha.

En caso de no lograrse el diagnóstico en este punto, se accedería en un **tercer escalón** a métodos más invasivos, basados también en los hallazgos clínicos: biopsia de ganglio linfático en caso de linfadenopatía; biopsia hepática, si alteración en ecografía o afectación del hepatograma en la analítica; o aspirado o biopsia de médula ósea, si se observan alteraciones en sangre periférica. El examen de médula ósea tiene que realizarse de forma más precoz en caso de paciente grave o con progresivo deterioro clínico, para descartar procesos linfoproliferativos, linfocitosis hemofagocítica (HLH) o establecer el diagnóstico de leishmaniasis visceral⁽¹⁰⁾. El cribado de patologías endocrinológicas, sin una clara sospecha, no suele dar resultados, por lo que no se recomienda de forma generalizada⁽¹⁾.

En este último escalón se puede considerar la realización de un PET-TC con 18-FDG, que puede ayudar en la detección y diferenciación de causas infecciosas, inflamatorias y malignas. Un estudio retrospectivo con 110 pacientes

pediátricos demostró poder detectar la causa de la fiebre en cerca de la mitad de los casos, en que no se había detectado con las pruebas realizadas previamente. El valor predictivo positivo de hasta un 84,1 % se asociaba positivamente con la elevación de la PCR. Mostraba, además, en caso de no hallarse anomalías, un elevado valor predictivo de resolución espontánea de la fiebre⁽²¹⁾.

Criterios de ingreso

El estudio de la FOD se puede realizar, en la mayoría de los pacientes, de forma ambulatoria, si su condición general lo permite, con visitas a intervalos frecuentes que nos permitan realizar en cada visita una recapitulación de la historia clínica y una exploración física completa. Si persiste febril y no se ha hallado una causa, se avanzará con pruebas diagnósticas en las fases sucesivas, se recomienda en ese momento el ingreso hospitalario⁽¹⁾. En cualquier momento, en caso de signos de localización, empeoramiento clínico con progresión de los síntomas o anomalías en las pruebas realizadas que precisen una observación estrecha o acelerar el proceso diagnóstico, se indicará también el ingreso hospitalario. Otra de las indicaciones de ingreso, es asegurar la presencia de fiebre y determinar su patrón en casos en que se tengan dudas de su correcta medición en el domicilio o no se haya podido constatar en las visitas ambulatorias.

Tratamiento

El tratamiento empírico debería evitarse en pacientes estables y sin una sospecha diagnóstica concreta, ya que podrían retrasar el diagnóstico.

La retirada de medicación o productos que puedan ser causantes de la fiebre con un objetivo diagnóstico-terapéutico, es uno de los primeros pasos a realizar. Se recomienda una retirada paulatina en caso de estar recibiendo diversos fármacos, para identificar el agente causal^(3,9).

En caso de estabilidad clínica, se realizará tratamiento sintomático hasta aclarar la etiología, realizando posteriormente un tratamiento dirigido si lo precisara. Se desaconseja el uso de antibióticos o de corticoesteroides de forma empírica, ya que podrían retrasar o

enmascarar el diagnóstico^(5,7,10,14). Las excepciones son: sospecha de tuberculosis miliar (indicados fármacos antituberculosos), elevada sospecha de AIJs (antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides) o enfermedad de Kawasaki (tratamiento con infusión de inmunoglobulina intravenosa y ácido acetilsalicílico). Solo en caso de deterioro clínico durante el proceso diagnóstico con sospecha de infección bacteriana grave, estaría indicado el inicio de tratamiento antibiótico de un espectro adecuado a la sospecha diagnóstica.

Pronóstico

Pronóstico variable según la etiología, generalmente bueno, si no se alcanza un diagnóstico.

El pronóstico dependerá en gran medida de la etiología de la FOD. En los casos en los que no se llega a un diagnóstico tras un estudio adecuado, el pronóstico a largo plazo es bueno, con resolución de los síntomas y ausencia de secuelas en la mayoría de los casos.

Conclusiones

La fiebre de origen desconocido (FOD) es, en la mayoría de los casos de edad pediátrica, un proceso benigno y/o autolimitado.

Es importante diferenciar, de forma precoz, las causas benignas de aquellas que puedan suponer una manifestación de una condición severa o que puedan suponer un riesgo vital.

La evaluación inicial de la FOD requiere la confirmación de la fiebre en un entorno médico y una reevaluación cuidadosa de la historia clínica y de la exploración física.

La mayoría se debe a causas infecciosas, pero un porcentaje no despreciable se debe a otras causas, incluyendo enfermedades reumatológicas o neoplásicas.

En un porcentaje elevado de casos no se llega a un diagnóstico etiológico, siendo un marcador de resolución espontánea.

Las pruebas complementarias se deben realizar de forma escalonada y guiados siempre por los hallazgos de la historia clínica y la exploración física para mejorar su rentabilidad.

No se recomienda el tratamiento antibiótico o antiinflamatorio empírico, si el paciente presenta estabilidad clínica, excepto en casos seleccionados, ya que podría retrasar el diagnóstico.

Función del pediatra de Atención Primaria

El pediatra de Atención Primaria, como figura referente de la salud infantil para la mayoría de las familias, recibirá gran parte de las consultas por fiebre prolongada, por lo que es importante su adecuada valoración inicial.

La realización de una anamnesis detallada y una exploración física minuciosa (con determinación de la temperatura en la consulta) será el paso inicial de esta valoración.

En los casos clínicamente estables, la realización de un seguimiento estrecho para reevaluación del paciente y la recomendación de realizar un calendario de fiebre y síntomas/signos asociados, permitirá obtener información adicional sobre la evolución del cuadro clínico. El conocimiento de la familia, adquirido a lo largo de los años, también puede permitir recomendar o desaconsejar esta observación domiciliaria.

Esta aproximación debería permitir la distinción del patrón de fiebre que presenta el paciente. En caso de considerar FOD podrá orientar el diagnóstico de sospecha y, si lo considera oportuno, continuar el estudio solicitando pruebas complementarias de primer nivel. La dificultad en este momento, es diferenciar precozmente las causas benignas de FOD de aquellas que puedan suponer un riesgo vital.

Planteará su derivación a atención hospitalaria en caso de empeoramiento clínico, persistencia de fiebre sin diagnóstico posterior a pruebas de primer nivel (con la necesidad de ampliar el estudio con pruebas habitualmente no disponibles desde la Atención Primaria), o anomalías en las pruebas realizadas que precisen una observación en régimen de ingreso y/o acelerar el proceso diagnóstico.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

- 1.*** Manthiram K, Edwards KM, Long SS. Prolonged, Recurrent, and Periodic Fever Syndromes. En: Long SS, Prober CG, Fischer M, Kimberlin DW. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023. p. 123-34.
- 2.** Rigante D, Esposito S. A roadmap for fever of unknown origin in children. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2013; 26: 315-26. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/039463201302600205>.
- 3.** Ruiz-Contreras J, Durán-Lorenzo I. Fiebre de origen desconocido en niños. *Pediatr Integral.* 2018; XXIII: 229-35. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2018-07/fiebre-de-origen-desconocido-en-ninos/>.
4. Marshall GS. Prolonged and recurrent fevers in children. *J Infect.* 2014; 68: S83-S93. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.09.017>.
- 5.** Chusid MJ. Fever of Unknown Origin in Childhood. *Pediatr Clin North Am.* 2017; 64: 205-30. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2016.08.014>.
- 6.*** Reynolds S, Kadambari S, Calton E, Roland D. The child with prolonged fever: when to think zebras. *Paediatrics and Child Health.* 2020; 30: 261-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.paed.2020.04.004>.
7. Escosa-García L, Baquero-Artigao F, Méndez-Echevarría A. Fiebre de origen desconocido. *Pediatr Integral.* 2014; XVIII: 15-21. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-antiguos/publicacion-2014-01/fiebre-de-origen-desconocido/>.
- 8.** Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltim).* 1961; 40: 1-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/00005792-196102000-00001>.
- 9.** Antoon JW, Peritz DC, Parsons MR, Skinner AC, Lohr JA. Etiology and resource use of fever of unknown origin in hospitalized children. *Hosp Pediatr.* 2018; 8: 135-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/hpeds.2017-0098>.
10. Ramos-Amador JT, Álvarez-García A, Ruiz-Jiménez M. Fiebre de origen desconocido en Pediatría. En: Mellado-Peña MJ, Calvo-Rey C, Rojo-Conejo P. Infectología pediátrica básica: manejo práctico. Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Madrid: Editorial Panamericana; 2012. p. 15-22.
11. Statler VA, Marshall GS. Characteristics of patients referred to a pediatric infectious diseases clinic with unexplained fever. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2016; 5: 249-56. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jpids/piv008>.
- 12.*** Chow A, Robinson JL. Fever of unknown origin in children: a systematic review.

- World J Pediatr. 2011; 7: 5-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12519-011-0240-5>.
13. Szymanski AM, Clifford H, Ronis T. Fever of unknown origin: a retrospective review of pediatrics patients from an urban, tertiary care center in Washington, DC. *World J Pediatr.* 2020; 16: 177-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00237-3>.
 14. Hernández Bou S. Fiebre prolongada. En: García JJ, Cruz Martínez O, Mintegi Raso S, Moreno Villares JM. *Manual Cruz de Pediatría.* 4ª ed. Madrid: Ergon; 2020. p. 108-12.
 15. Zangwill KM. Cat Scratch Disease and Bartonellaceae: The Known, the Unknown and the Curious PIDJ. 2021; 40: S11-5.
 16. Han JY, Vijayan V. Bartonella Species (Cat-Scratch Disease). En: Long SS, Prober CG, Fischer M, Kimberlin DW. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023. p. 901-5.
 17. Barrios-Tascón A, Centeno-Malfaz F, Rojo-Sombreo H, Fernández Cooke E, Sánchez-Manubens J, Pérez-Lescure Picarzo J. Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki. *An Pediatr (Barc).* 2018; 89: 188.e1-e22. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.04.003>.
 18. Mosquera-Angarita JM. Artritis idiopática juvenil sistémica. *Protoc diagn ter pediatr.* 2020; 2: 61-75.
 19. Patel RA, Gallagher FC. Drug Fever. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 57-69. Disponible en: <https://doi.org/10.1592/phco.30.1.57>.
 20. Daymont C, Bonafide CP, Brady PW. Heart Rates in Hospitalized Children by Age and Body Temperature. *Pediatrics.* 2015; 135: 1173-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3738>.
 - 21.** Pijl JP, Kwee TC, Legger GE, Peters HJ, Armbrust W, Schölvink EH. Role of FDG-PET/CT in children with fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020; 47: 1596-604. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04707-z>.
- Practice of Pediatric Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023. p. 123-34. Excelente capítulo de revisión sobre fiebre prolongada, recurrente y síndromes de fiebre periódica en uno de los manuales referencia en infectología pediátrica. Incluye definiciones de los diferentes patrones de fiebre, así como un amplio diagnóstico diferencial basado predominantemente en causas infecciosas de FOD y su abordaje diagnóstico.
- Chow A, Robinson JL. Fever of unknown origin in children: a systematic review. *World J Pediatr.* 2011; 7: 5-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12519-011-0240-5>.
- La mayor revisión sistemática publicada hasta el momento, por número de estudios y pacientes incluidos, sobre las causas de FOD. Incluye estudios realizados en países desarrollados y en vías de desarrollo.
- Reynolds S, Kadambari S, Calton E, Roland D. The child with prolonged fever: when to think zebras. *Paediatrics and Child Health.* 2020; 30: 261-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.paed.2020.04.004>.
- Este artículo aborda cuándo considerar, en pacientes con fiebre prolongada, las causas infecciosas, autoinmunes o malignas menos habituales y su aproximación diagnóstico-terapéutica.

Bibliografía recomendada

- Manthiram K, Edwards KM, Long SS. Prolonged, Recurrent, and Periodic Fever Syndromes. En: Long SS, Prober CG, Fischer M, Kimberlin DW. *Principles and*

Caso clínico

Niña de 6 años, previamente sana, valorada por su pediatra por fiebre desde hace 12 días (máximo 38,5°C), asociada a malestar general durante la fiebre y fatiga. Han acudido en 2 ocasiones a valoración por el pediatra. Dada la ausencia de alteraciones a la exploración física, el estado general conservado en intervalos libres de fiebre y una analítica con un hemograma y una bioquímica general normal, realizada en el cuarto día de fiebre, había decidido realizar seguimiento clínico, solicitando a los padres la realización de un diario de fiebre.

Desde la última visita, la madre refiere mayor inapetencia que le ha provocado pérdida ponderal y molestias abdominales, sin vómitos ni diarrea. Se confirma con el diario, la presencia de fiebre de predominio vespertino con 2-3 picos diarios y con adecuada respuesta a los antitérmicos. No ha presentado aparición de exantemas desde el inicio de la fiebre.

Se rehistoria a la familia. La paciente no presenta antecedentes patológicos de interés ni alergias medicamentosas. Se revisa curva de crecimiento que muestra un buen desarrollo pondoestatural. Ha recibido todas las vacunas incluidas en el calendario. Tiene un hermano mayor sano y no refieren enfermedades relevantes en la familia. Viven en medio urbano con un perro y no han realizado viajes en el último año.

A la exploración física, febril (38,2°C), normohidratada y normocoloreada, con buena perfusión cutánea. Sin exantema cutáneo, presenta una lesión papular de 3 mm en antebrazo derecho sin signos de sobreinfección. No se palpan linfadenopatías. Auscultación cardiorrespiratoria sin alteraciones,

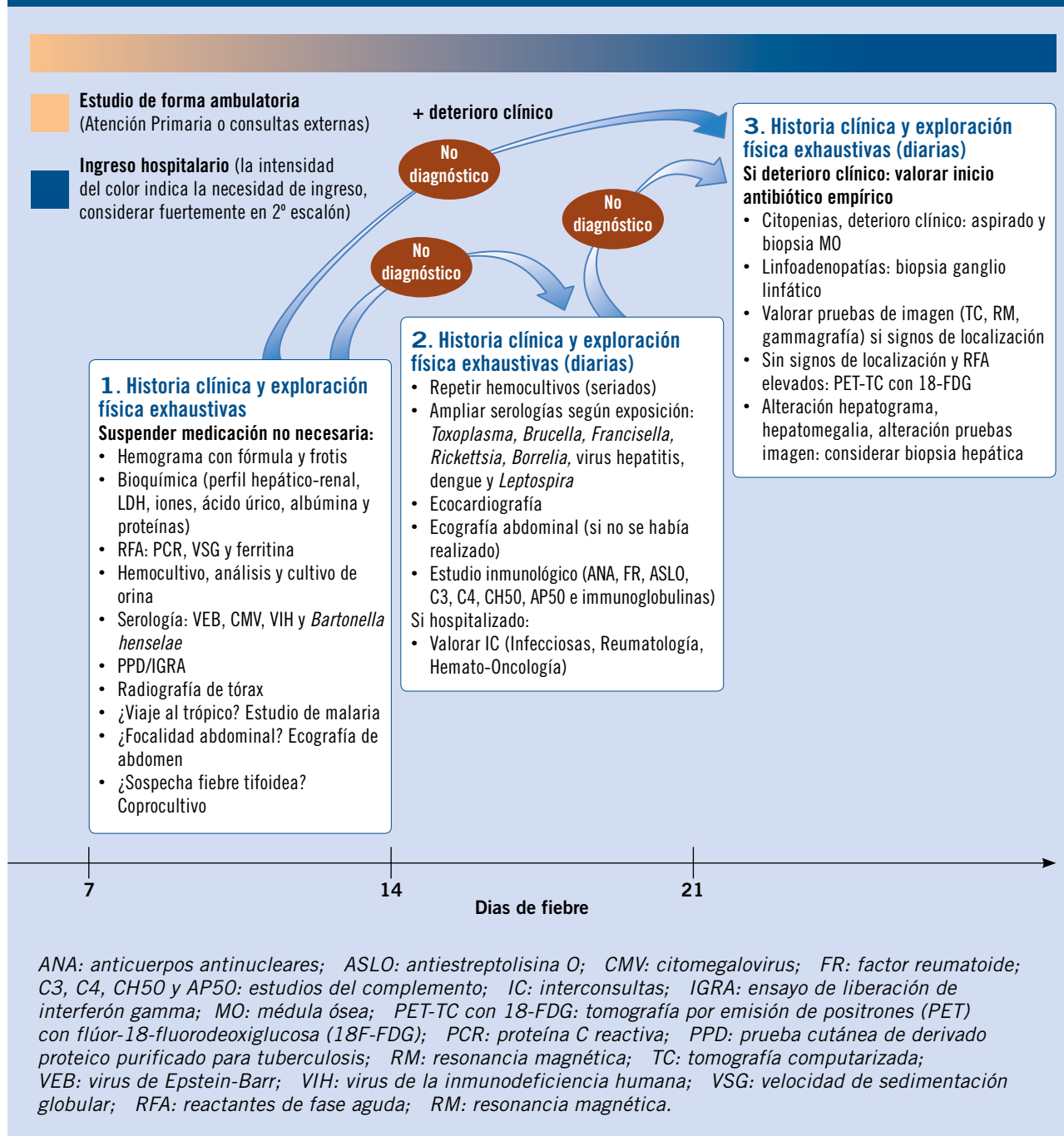
no se auscultan soplos; abdomen blando con leve dolor a la palpación en ambos hipocondrios, palpándose una leve hepato y esplenomegalia, ambas de unos 2 cm por debajo del reborde costal.

Dada la persistencia de la fiebre, contrastada en la visita y a través del diario y la aparición de sintomatología gastrointestinal con hepatoesplenomegalia a la exploración, se decide derivar a la paciente al Servicio de Urgencias para realización de pruebas complementarias e ingreso que permita una observación estrecha y completar el estudio.

A su llegada a Urgencias ya afebril, con exploración física sin cambios. Se orienta como fiebre de origen desconocido, solicitándose las siguientes exploraciones complementarias:

- Analítica sanguínea con hemograma y bioquímica: Hb: 12,5 g/dl; 10.500/mm³ leucocitos (neutrófilos 6.800/mm³, linfocitos 2.500/mm³); PCR de 7,5 mg/dl, VSG: 52 mm/h; función renal y hepática sin alteraciones.
- Análisis de orina sin alteraciones.
- Hemocultivo: pendiente de resultado.
- Coprocultivo (dada la presencia de sintomatología gastrointestinal): pendiente de resultado.
- Estudio serológico: virus Epstein-Barr, citomegalovirus, VIH, adenovirus: pendiente de resultado.
- Radiografía de tórax: no muestra alteraciones.
- Se solicita además una ecografía abdominal, en la que no se observan signos de apendicitis ni líquido libre, se confirma una leve hepatoesplenomegalia con múltiples pequeñas lesiones hipocogénicas en hígado y bazo, y adenopatías mesentéricas.

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



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es. Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar “on line” a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario “on-line”.

Fiebre de origen desconocido

17. La definición de fiebre de origen desconocido (FOD) en Pediatría PRECISA:

- La presencia de fiebre de más de 15 días, confirmada en entorno sanitario.
- La realización de un amplio número de pruebas complementarias invasivas.
- Una valoración inicial con anamnesis detallada, exploración física exhaustiva y pruebas de primer nivel.
- Haber alcanzado un diagnóstico etiológico de sospecha a la espera de las pruebas complementarias.
- Siempre la valoración hospitalaria.

18. ¿Cuál es la causa MÁS FRECUENTE de fiebre de origen desconocido en Pediatría?

- Enfermedades reumatológicas.
- En la mayoría de los pacientes no se alcanza un diagnóstico.
- Enfermedades malignas.
- Suele deberse a manifestaciones frecuentes de enfermedades poco habituales.
- Enfermedades infecciosas.

19. En el proceso diagnóstico de la fiebre de origen desconocido, ¿cuál de las siguientes es la estrategia RECOMENDADA?

- Se recomienda realizar de forma precoz pruebas de imagen (TC, RM), a pesar de no presentar signos de localización.
- No es preciso repetir la anamnesis y la exploración física, si se hicieron adecuadamente al inicio del proceso.
- El ingreso hospitalario es obligado en todos los pacientes desde el inicio, a pesar de mantener un estado general conservado.
- En pacientes sin signos de gravedad o deterioro clínico, el estudio inicial se puede realizar desde Pediatría de Atención Primaria.
- Las pruebas complementarias se deben realizar de forma escalonada, a pesar de descubrir nuevos hallazgos en la reevaluación de la historia clínica y la exploración física, hay que esperar a tener todos los resultados del estudio previo para poder avanzar.

20. En el tratamiento de la fiebre de origen desconocido, señale la respuesta CORRECTA:

- Se desaconseja la administración empírica de antibióticos o corticoides, ya que podría enmascarar y retrasar el diagnóstico.
- Se aconseja siempre el inicio de un tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro.
- Es recomendable mantener cualquier medicación que estuviera tomando el paciente.

- No hay que administrar antitérmicos hasta lograr un diagnóstico.
- En caso de sospecha de tuberculosis miliar, es preferible esperar la confirmación microbiológica hasta iniciar el tratamiento.

21. ¿Qué respuesta es CORRECTA, respecto a los casos en que no se alcanza un diagnóstico después de una evaluación intensiva?

- No alcanzar un diagnóstico es anecdótico en nuestro medio, debido a la mejoría de las técnicas de diagnóstico.
- La mayoría de los casos sin diagnóstico se resuelven espontáneamente sin secuelas.
- Estos casos nos deben hacer pensar en una enfermedad maligna.
- Hay que continuar con la realización de pruebas invasivas, a pesar de haberse resuelto la fiebre, si no hemos alcanzado un diagnóstico.
- Es una situación más frecuente en países en vías de desarrollo.

Caso clínico

22. Con los hallazgos actuales en la historia clínica, exploración física y pruebas complementarias realizadas hasta el momento, ¿cómo se debería CONTINUAR la aproximación diagnóstica?

- Mantener actitud expectante. Esperar a los resultados definitivos de las pruebas realizadas.

- b. Rehistoriar a la familia, preguntando de forma activa sobre contacto con gatos jóvenes y revalorar clínicamente a la paciente.
 - c. Rehistoriar a la familia, preguntando de forma activa sobre contacto con gatos jóvenes y revalorar clínicamente a la paciente. Solicitar serología para *B. henselae*, aunque no refieran claramente un contacto con gatos.
 - d. Iniciar tratamiento antibiótico con cobertura de abscesos abdominales.
 - e. Solicitar TC abdominal para mejorar la definición de las lesiones.
23. Los siguientes signos y síntomas clínicos nos deben sugerir la posibilidad de una enfermedad por arañazo de gato, EXCEPTO:
- a. La ausencia de adenopatía palpable descarta la infección.
 - b. Neurorretinitis.
 - c. Pápula en extremidad superior con adenopatía axilar ipsilateral.
 - d. Fiebre persistente y lesiones hipoecogénicas hepatoesplénicas.
 - e. Conjuntivitis granulomatosa con linfadenopatía preauricular (síndrome oculoglandular de Parinaud).
24. Se recibe resultado serológico que confirma la sospecha diagnóstica (títulos elevados de IgM e IgG a *B. henselae*, ¿qué tratamiento RECOMENDARÍAS?
- a. Solicitaría una biopsia de las lesiones para confirmar el diagnóstico antes de iniciar un tratamiento.
 - b. Se recomienda la actitud expectante sin tratamiento, incluso en formas diseminadas.
 - c. En este caso, estaría recomendada la administración de un macrólido + rifampicina durante 10-14 días.
 - d. Tratamiento con corticoides a dosis altas hasta desaparición de las lesiones.
 - e. Es una manifestación de la enfermedad típica de inmunocomprometidos, por lo que administraría antibióticos de amplio espectro hasta completar estudio inmunitario.



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Fever of unknown origin

M. García Lorenzo^{*,**},
S. Melendo Pérez^{*}, P. Soler Palacín^{*}

^{*}Unit of Infectious Pathology and Pediatric Immunodeficiencies.
Children's Hospital, Vall d'Hebron. Barcelona. Spain
^{**}Pediatric Infectious Diseases Unit. Ospedale Luigi Sacco.
Milan. Italy



Abstract

Fever of unknown origin (FUO) in Pediatrics can be defined as an entity in which fever is the main sign, without having reached an etiological diagnosis after more than 7 days, despite the correct performance of the history, physical examination, and first-level complementary tests.

In most cases, the cause is an uncommon manifestation of a common disease, especially an infectious disease. Other less frequent causes are inflammatory or autoimmune, followed by a miscellaneous of diseases and finally, malignant diseases. In a significant percentage of cases, a diagnosis is not reached, being this a good predictor of spontaneous resolution without sequelae.

Thorough and repeated history-taking and physical examination throughout the evaluation is the essential element in the diagnostic process of FUO. It will allow us to reach the cause or optimize the complementary tests that will lead us to the cause with the least harm to the patient and in an efficient manner.

Empirical antibiotic or anti-inflammatory treatment should be avoided in stable patients without a specific diagnostic suspicion, as they could mask findings that would bring us closer to the diagnosis.

Key words: *Fever of unknown origin; Prolonged fever.*

Palabras clave: Fiebre de origen desconocido; Fiebre prolongada.

Resumen

La fiebre de origen desconocido (FOD) en Pediatría se puede definir como la entidad en que la fiebre es el signo principal, sin haberse alcanzado un diagnóstico etiológico después de más de 7 días, a pesar de la realización correcta de anamnesis, exploración física y pruebas complementarias de primer nivel.

En la mayor parte de las ocasiones, la causa es una manifestación poco frecuente de una enfermedad común, principalmente infecciosa. Otras causas menos frecuentes son las inflamatorias o autoinmunes, seguidas de una miscelánea de enfermedades y, por último, las causas malignas. En un importante porcentaje de los casos no se llega a alcanzar un diagnóstico, siendo un buen predictor de resolución espontánea sin secuelas.

La anamnesis y la exploración física exhaustivas y repetidas a lo largo de la evaluación, son el elemento esencial del proceso diagnóstico de la FOD. Nos permitirá alcanzar la causa u optimizar las pruebas complementarias que nos lleven a ella, con el menor perjuicio para el paciente y de una forma eficiente. El tratamiento antibiótico o antiinflamatorio empírico debe evitarse en pacientes estables y sin una sospecha diagnóstica concreta, ya que podría enmascarar hallazgos que nos acercarán al diagnóstico.

OBJECTIVES

- To distinguish fever of unknown origin from other patterns of prolonged fever.
- To be aware of the most frequent causes of fever of unknown origin in children.
- To carry out a diagnostic approach based on findings in the history and physical examination.
- To recognize differential characteristics of the most common diseases or entities included in the differential diagnosis of fever of unknown origin in Pediatrics.
- To propose a staggered diagnostic algorithm for carrying out complementary tests.

Introduction

Fever of unknown origin is generally a benign and/or self-limiting entity in children, in which fever is the main sign and in which a diagnosis is not reached after an exhaustive initial evaluation.

Fever of unknown origin (FUO) is a fever of prolonged duration in which the cause cannot be found after at least a week of detailed evaluation. It is a challenging reason for consultation and which, despite being due to a benign and/or self-limiting entity in most cases, can generate great anxiety in the family⁽¹⁻³⁾.

Table I. Fever patterns^(1,2,7)

- **Fever without focus:** presence of fever lasting less than 72 hours, without diagnosis after careful history and physical examination
- **Prolonged illness with fever:** disease in which the duration of fever exceeds that expected for the clinical diagnosis (>10 days for upper respiratory infections or >3 weeks for infectious mononucleosis)
- **Fever of unknown origin (FUO, classical definition):** illness of at least 3 weeks duration, in which fever (>38.3°C) occurs on most days, and in which a diagnosis is not available after 1 week of intensive evaluation
- **Pseudo-FUO:** successive febrile episodes in the context of recurrent viral infections, which generate the perception in the parents of prolonged fever. More common in children attending day care for the first time
- **Recurring fever:** illness in which fever and other signs and symptoms appear, but intermittently at irregular intervals (sometimes in connection with discontinuation of antimicrobial therapy)
- **Periodic fever:** recurrent episodes, more or less regular, in which fever is the cardinal sign, with the associated symptoms being similar and stereotyped in each of the episodes. The duration of the fever can be from days to weeks, presenting a complete recovery between episodes.

The differential diagnosis of FUO in Pediatrics includes: infectious diseases, autoimmune or inflammatory diseases, and malignant diseases, among others. In most cases, it is an unusual presentation of a common disease, such as mononucleosis syndromes⁽⁴⁾. Other entities, which can cause prolonged fever and that should be considered as the study progresses, may stray from the differential diagnosis included in routine pediatric clinical practice, so it is important to maintain a high index of suspicion and be methodical in the performance of complementary tests^(5,6).

The evaluation of FUO requires a detailed history with a thorough review of signs and symptoms to establish its onset and the cardinal features of the disease, as well as a thorough physical examination.

In the history, it is of great importance to confirm the presence of fever, its onset, frequency and pattern, as well as the description of the associated symptoms. The differentiation of the different patterns of fever (Table I) is essential to guide the study within the broad differential diagnosis of prolonged fever, which allows us to reach a diagnosis and finally treat, if necessary, the underlying cause⁽¹⁾.

Physical examination must be complete and systematic, it must include, in addition to the usual examination, the osteoarticular and reticuloendothe-

lial systems (palpation of adenopathies and visceromegaly), as well as a growth assessment⁽¹⁾.

Since many of these cases present with other signs and symptoms, apart from fever, it is advisable to establish a differential diagnosis based on syndromes⁽⁵⁾. Complementary tests must be selected in such a way that allow us to confirm or rule out those diseases included in our differential diagnosis. Carrying out a broad study using imaging techniques or serologies of unusual microorganisms, without presenting symptoms or compatible exposure, has low yield⁽¹⁾.

Definition

The classic definition of FUO, which has been used since, especially in the immunocompetent adult population, was published in 1961⁽⁸⁾ and defined with 3 criteria: illness lasting >3 weeks of duration, with fever higher than 38.3°C in several times, and without reaching the diagnosis after 1 week of study in the hospital. This last point was modified years later, accepting 1 week of intensive evaluation without requiring hospitalization in all cases.

In Pediatrics, studies on FUO have used several definitions, varying the degree of temperature to consider fever, its frequency or the total duration necessary, with ranges usually lower than the classic definition: >7 days, between 14 and 21 days or >21 days⁽⁹⁾. This makes it difficult to homogenize the studies, observing variations in the frequency of the different etiologies according to the definition used.

The interpretation of fever should be individualized with nomograms according to the age and sex of the patient (Fig. 1), considering the method used for its measurement. Normal body temperature in children can vary up to 1.5°C throughout the day, with peak temperatures in the evening hours. This can lead parents to consider as low-grade fever, temperatures that, due to their daily circadian cycle, are within the normal range^(4,5).

Being consistent with the definition previously used in other publications

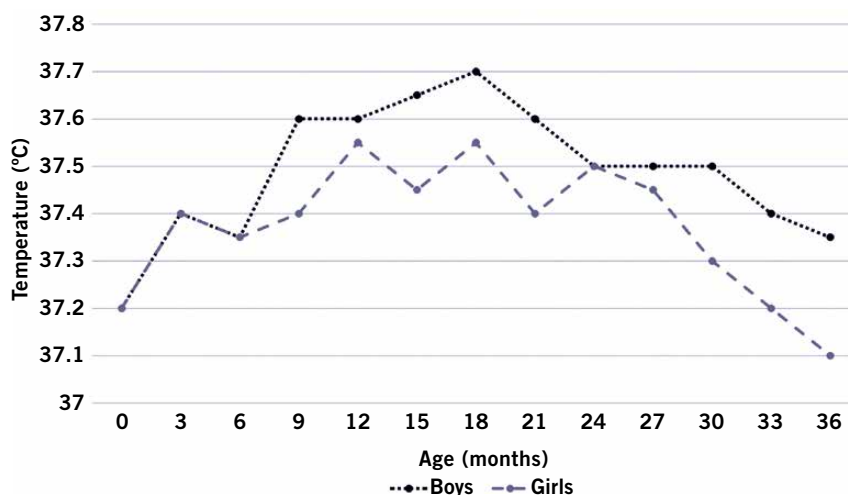


Figure 1. Normal values of mean rectal temperature for boys and girls up to 36 months. Adapted from: Manthiram K, Edwards KM, Long SS. Prolonged, Recurrent, and Periodic Fever Syndromes. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, Kimberlin DW. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023. p. 123-34.

in our surroundings^(3,7,10), we consider fever of unknown origin to be a disease where fever (documented, >38°C) of more than 7 days duration predominates, with an uncertain diagnosis after an assessment through a detailed medical history, a thorough physical examination, and the performance of first-stage complementary tests.

Etiology

Infections are the most common cause of fever of unknown origin. Not reaching a diagnosis after a correct evaluation is a good predictor of spontaneous resolution.

The most frequent cause of FUO in children are infectious diseases,

including viral, bacterial and parasitic (Table II). Among the non-infectious causes to consider (Table III), are autoimmune and autoinflammatory diseases, malignant diseases and a variety of other diseases⁽¹⁾.

In a high percentage of cases (in some series almost up to 50%)^(4,11), an etiological diagnosis is not reached

Table II. Infectious causes of fever of unknown origin (FUO)^(1,3,6,15,16)

<i>Infection</i>	<i>Clinical or analytical manifestations / Relevant exposure</i>	<i>Diagnostic approach</i>
Bacterial		
Sinusitis / Mastoiditis	<ul style="list-style-type: none"> – Fever, headache, rhinorrhea, hearing loss, vertigo – Rare without other associated signs 	<ul style="list-style-type: none"> – CT of sinuses/mastoid
Osteomyelitis	<ul style="list-style-type: none"> – Bone pain located “at the tip of a finger” – Elevation of acute phase reactants (APR) 	<ul style="list-style-type: none"> – Blood culture – Bone scan – MRI – Bone scintigraphy
Abdominal abscesses	<ul style="list-style-type: none"> – Vague or localized abdominal pain – APR elevation – Secondary to appendicitis, previous abdominal surgery, or inflammatory bowel disease 	<ul style="list-style-type: none"> – Abdominal ultrasound – Abdominal CT – Abdominal MRI
Infectious endocarditis	<ul style="list-style-type: none"> – Appearance or modification of a murmur – Persistent bacteremia despite antibiotic treatment – Splenomegaly – Splinter hemorrhages – Petechiae and conjunctival hemorrhages – Anemia and hematuria – Increased risk, if congenital heart disease 	<ul style="list-style-type: none"> – Serial blood cultures – Echocardiography – In Culture-negative endocarditis think about: <i>Bartonella henselae</i>, <i>Coxiella burnetti</i>, <i>Streptobacillus</i>, <i>Brucella</i> spp. and HACEK bacteria (<i>Haemophilus</i> spp., <i>Aggregatibacter</i>, <i>Cardiobacterium</i>, <i>Eikenella corrodens</i> and <i>Kingella</i>)
Discitis and intraspinal abscesses	<ul style="list-style-type: none"> – Fever, back pain, difficulty to walk and during trunk extension – Leukocytosis with neutrophilia 	<ul style="list-style-type: none"> – CT and MRI – Bone scintigraphy
Tuberculosis (<i>M. tuberculosis complex</i>)	<ul style="list-style-type: none"> – FUO in disseminated forms, such as miliary and other extrapulmonary forms – Monocytosis. APR elevation – Exposure to the source case and arrival from high prevalence areas 	<ul style="list-style-type: none"> – Mantoux/IGRA – Chest X-ray/CT – Microscopy study – PCR/culture
Cat scratch disease (<i>B. henselae</i>)	<ul style="list-style-type: none"> – Low-grade fever with: <ul style="list-style-type: none"> • Regional lymphadenitis • Hypoechoic lesions in liver and spleen • No other signs – May present papulo-pustular lesion at the inoculation site – Other symptoms: abdominal discomfort, night sweats, or weight loss – Signs of fundus neuroretinitis – Contact with cats, especially young ones 	<ul style="list-style-type: none"> – Serology for <i>B. henselae</i> – Abdominal ultrasound: hypoechoic lesions in liver and spleen
Typhoid fever (<i>S. typhi</i>)	<ul style="list-style-type: none"> – Fever in high peaks with little variation, relative bradycardia, abdominal pain and constipation, headache and macular rash on the abdomen (typhoid roseola). – Lymphopenia – After trips to endemic areas 	<ul style="list-style-type: none"> – Blood culture – Stool culture – Bone marrow aspirate culture (if previous antibiotic)
Brucellosis (<i>Brucella</i> spp.)	<ul style="list-style-type: none"> – Oscillating high fever, profuse sweating, arthralgia and hepatosplenomegaly – Transaminase elevation. Lymphopenia. Coombs-positive anemia. Uveitis – Exposure to farm animals or ingestion of unpasteurized dairy products 	<ul style="list-style-type: none"> – Specific serology – PCR – Blood culture

(Continue)

Table II. Infectious causes of fever of unknown origin (FUO)^(1,3,6,15,16) (continuation)

Infection	Clinical or analytical manifestations / Relevant exposure	Diagnostic approach
Tularemia (<i>F. tularensis</i>)	– Fever with shivering, lymphadenopathy, headache, myalgia, and gastrointestinal symptoms – Exposure by contact or aerosols with dead animals (particularly rodents) and tick bites	– Specific serology – PCR
Q fever (<i>C. burnetti</i>)	– Prolonged fever and increased transaminases – Exposure to farm animals, aerosols during parturition in cats, or ingestion of unpasteurized dairy products	– Specific serology – PCR
Leptospirosis (<i>Leptospira</i> spp.)	– Fever, shivering, myalgias, headache, cough, jaundice and gastrointestinal symptoms – Cutaneous-mucosal exposure during bathing with water contaminated with animal urine	– Specific serology
Lyme disease (<i>B. burgdorferi</i>)	– Low-grade fever, erythema migrans (2/3 of the patients), flu symptoms, localized lymphadenopathy and arthralgia – History of tick bite or outdoor activities in endemic areas	– Clinical diagnosis (presence of erythema migrans) – Serology (ELISA/Immunoblot)
Mediterranean boutonniere (<i>R. conorii</i>)	– Skin rash and headache – Cytopenias – History of tick bite or outdoor activities in endemic areas	– Specific serology
Viral		
Infectious mononucleosis (EBV)	– Triad: fever, pharyngitis and lymphadenopathy. Fever is usually low grade and may be associated with fatigue and eyelid edema. – It can present hepatosplenomegaly – Elevated transaminases and atypical lymphocytosis – Ubiquitous exposure	– Specific serology – False negatives of PaulBunnell's reaction in children under 4 years of age
CMV infection	– Prolonged low-grade fever, with or without lymphadenopathy. Pharyngitis and splenomegaly less frequent than in infectious mononucleosis – Leukopenia, neutropenia and thrombocytopenia. Transaminase elevation	– Specific serology
HIV infection	– Mononucleosis syndrome and hepatosplenomegaly – Lymphopenia, thrombocytopenia, and hypergammaglobulinemia – Exposure through risky sexual contact, undetected vertical or perinatal transmission	– PCR – Specific serology
Parasitic		
Malaria (<i>Plasmodium</i> spp.)	– Recurrent fever pattern is not always present – Anemia and splenomegaly – Exposure to mosquito bites in endemic areas	– Thick blood smear, peripheral blood smear, rapid antigen detection test and PCR
Toxoplasmosis (<i>T. gondii</i>)	– Fever and lymphadenopathy – Contact with cats	– Specific serology
Visceral leishmaniasis (<i>L. donovani</i> complex)	– High fever and hepatosplenomegaly – Cytopenia 2 or more series and Coombs-positive anemia – Exposure to endemic areas (frequent in the Mediterranean basin) and contact with dogs	– Microscopic visualization by Giemsa or Wright staining on biopsy or bone marrow aspirate – Specific serology
Visceral larva migrans (<i>Toxocara canis</i> , <i>Toxocara cati</i>)	– Hepatosplenomegaly, cough, and urticaria – Eosinophilia and hypergammaglobulinemia – Exposure to dog or cat feces	– Specific serology
Fungal		
Histoplasmosis (<i>Histoplasma capsulatum</i>), coccidioidomycosis (<i>Coccidioides</i> spp.), blastomycosis (<i>Blastomyces</i> spp.)	– Pneumonia (persistent lung infiltrates) and hepatosplenomegaly – Exposure to endemic areas	– Detection of specific antigen in urine or other fluids – Specific serology
<p>CMV: cytomegalovirus; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; IGRA: interferon gamma release assay; PCR: reaction in each of the polymerase; MRI: magnetic resonance imaging; CT: computed tomography; EBV: Epstein-Barr virus; HIV: human immunodeficiency virus.</p>		

Table III. Non-infectious causes of fever of unknown origin (FUO)^(1,17,18)

Causal disease	Clinical and analytical manifestations / Risk conditions	Diagnostic approach
Kawasaki disease	<ul style="list-style-type: none"> – Prolonged fever, alteration in the lips and/or oral mucosa, non-suppurative bulbar conjunctival injection, maculopapular rash, erythema and edema of hands and feet, periungual desquamation (subacute phase) and cervical lymphadenopathy – APR elevation, transaminase elevation, hyponatremia, hypoalbuminemia, and sterile pyuria. Thrombocytosis (2nd week) – More common in <5 years 	<ul style="list-style-type: none"> – Clinical criteria (consider incomplete forms) – Echocardiography (identification of coronary aneurysms)
Systemic juvenile idiopathic arthritis	<ul style="list-style-type: none"> – High grade fever, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, evanescent rash, polyserositis, and arthritis (may not be present at onset) – Anemia, leukocytosis with neutrophilia and thrombocytosis. APR elevation – Peak presentation: 1-5 years – Sporadic or familial 	<ul style="list-style-type: none"> – ILAR clinical criteria – Joint imaging techniques
Systemic lupus erythematosus	<ul style="list-style-type: none"> – Discomfort, weight loss and multisystemic affectation (skin, renal, articular) – Lymphopenia, thrombocytopenia. PCR may be normal – Familial or sporadic 	<ul style="list-style-type: none"> – ANA – Anti-dsDNA ab – Anti-smooth muscle ab
Inflammatory bowel disease	<ul style="list-style-type: none"> – Weight stagnation, gastrointestinal symptoms, perianal fistula and oral thrush – Iron deficiency anemia and APR elevation – Familial or sporadic 	<ul style="list-style-type: none"> – Fecal calprotectin – Endoscopy – Abdominal MRI – Barium study
Malignancies (acute lymphoblastic leukemia, Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, neuroblastoma)	<ul style="list-style-type: none"> – Weight loss, fatigue, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, and diffuse musculoskeletal pain – Cytopenia 2 or more series, elevated LDH and uric acid – Paramount to have a high degree of suspicion 	<ul style="list-style-type: none"> – Peripheral blood smear – Bone marrow biopsy or aspirate or tissue biopsy – CT/MRI thorax/abdomen/pelvis – Catecholamine screening
Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)	<ul style="list-style-type: none"> – Severe illness, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, and rash – Cytopenia 2 or more series, significant elevation of APR (ferritin value >10,000 µg/mL strongly suggests it), hypofibrinogenemia and hypertriglyceridemia – It can be primary/familial or secondary: triggered by infections and rheumatic diseases 	<ul style="list-style-type: none"> – Diagnostic criteria: clinical and analytical – Genetic study
Langerhans histiocytosis	<ul style="list-style-type: none"> – Fever, rash, visceromegaly, gastrointestinal symptoms, and diabetes insipidus – Osteolytic injuries 	<ul style="list-style-type: none"> – Cranial x-ray – Biopsy and demonstration of Langerhans cells
Pharmacological fever	<ul style="list-style-type: none"> – Rashes, organic alteration (renal, cardiac, pulmonary dysfunction) and preserved general condition – Eosinophilia. Leukocytosis with neutrophilia – Prescription of drugs that can cause it (Table IV) 	<ul style="list-style-type: none"> – Resolution of fever after withdrawal
Factitious fever (Munchausen syndrome or Munchausen by proxy)	<ul style="list-style-type: none"> – Discordance between temperature and affectation of vital parameters. Absence of discomfort – Normality of acute phase reactants – Predisposing family dynamics 	<ul style="list-style-type: none"> – Clinical diagnosis and admission for monitoring of temperature by clinical staff
Deconditioning	<ul style="list-style-type: none"> – Low-grade fever or false perception of fever, fatigue, low vitality and loss of self esteem – Normality of complementary examinations – Previous self-demanding personality. Viral triggering episode 	<ul style="list-style-type: none"> – Diagnosis of exclusion
Hypothalamic dysfunction, diabetes insipidus, and dysautonomia	<ul style="list-style-type: none"> – High fever with few variations. No response to NSAIDs – Normal APR and hypernatremia – Underlying disease, genetic syndrome, or anatomic abnormality 	<ul style="list-style-type: none"> – Clinical criteria – Analytical and imaging tests

Ab: antibody; NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs; ANA: antinuclear antibody; dsDNA: double-stranded deoxyribonucleic acid; ILAR: International League of Associations for Rheumatology; LDH: lactate dehydrogenase; PCR: C-reactive protein; APR: acute phase reactants; MRI: magnetic resonance imaging; CT: computed tomography.

despite an exhaustive study, this being a predictor of spontaneous resolution without sequelae⁽¹⁾. This high number of undiagnosed cases may be due, in the pediatric population, to more lax inclusion criteria (fewer days of fever) and, in the general population, to a greater availability of better diagnostic techniques (imaging, serological, molecular detection) that allow an earlier diagnosis, before meeting the FUO criteria, meaning that in those cases with real criteria there is a lower probability of reaching a diagnosis^(1,3).

In the largest systematic review carried out to date in the pediatric population⁽¹²⁾, which included 1,638 patients between 0 and 18 years of age with fever of 1 to 3 weeks duration, the cause was infectious in 51% (of which between 56-71% were bacterial, and 3-15% viral, being the most frequent viral cause in developed countries); the second most frequent situation (23%) was not finding the etiology (more frequent in developed than developing countries, 31% *vs* 18%), followed by entities included in miscellaneous (11%), autoimmune or autoinflammatory diseases (9%) and, finally, malignant diseases (6%).

In more recent series^(9,13), it has been observed that the etiology changes according to the age group and the duration of the fever. Infectious causes are more frequent in children under 6 years of age, with autoimmune diseases and inflammatory bowel disease having a greater relative importance in older children and adolescents⁽¹⁾. Malignant diseases are the least common cause of FUO at all ages. A longer duration of fever reduces the probability of an infectious cause and increases the probability of not reaching a diagnosis^(9,14).

Infectious causes (Table II)

Bacterial

Localized infections such as urinary tract infection (especially in children under 2 years of age), pneumonia, sinusitis, mastoiditis, endocarditis or osteoarticular infections (especially those that affect the spine and pelvis due to their difficulty in diagnosis), can be, in paucisymptomatic cases, a cause of prolonged fever, so a high index of diagnostic suspicion must be maintained^(2,14).

Abdominal abscesses can also be a cause of FUO. They can occur as a consequence of undiagnosed perforated appendicitis, as a complication of inflammatory bowel disease, previous abdominal surgery, trauma, or pelvic inflammatory disease. We must also consider abscesses in the central nervous system in patients undergoing neurosurgery, as a complication of sinusitis or mastoiditis, or with spinal dysraphisms.

Due to its global incidence, tuberculosis is a diagnosis to be evaluated, especially in patients with suggestive symptoms, compatible radiological findings, exposed to smear-positive cases or who come from areas with a high prevalence. FUO is more common in extrapulmonary and disseminated forms such as miliary⁽⁷⁾.

Other microorganisms that cause granulomatous infections should also be considered in case of plausible exposure such as: *Bartonella henselae*, *Salmonella typhi*, *Brucella* spp. and *Francisella tularensis*. Due to its frequency in our environment, it is important to consider cat scratch disease, even without known close exposure to cats (25% of confirmed cases do not present it)^(2,7,15,16). Its most frequent manifestation is localized involvement with adenitis in the drainage lymphatic chain of the inoculation area (where a papule or pustule appears) and that usually resolves without treatment in 2-4 months. Other manifestations may be: FUO, hepatosplenic granulomatous lesions, osteomyelitis, culture-negative endocarditis, and ophthalmic involvement (neuroretinitis and Parinaud's oculoglandular syndrome). This systemic involvement of the disease requires antibiotic treatment for its resolution, recommending, according to expert opinion, the combination of a macrolide and rifampicin or an aminoglycoside, with a variable duration depending on the involvement and requiring the association of corticosteroids in case of neuroretinitis or severe forms^(15,16).

Typhoid fever and brucellosis are common causes of prolonged fever in developing countries, so they should be included in the differential diagnosis in case of travel to these countries or in case of ingestion of unpasteurized dairy products⁽¹⁰⁾.

In case of exposure to wooded areas in endemic regions, various tick-borne diseases such as Lyme disease (*Borrelia burgdorferi*) or Mediterranean boutonneuse fever (*Rickettsia conorii*) must be considered. They usually present, in addition to fever, flu-like symptoms, sometimes specific skin disorders and other systemic manifestations⁽²⁾.

Viral

Viral causes of FUO are mainly due to common childhood viruses that produce symptoms of unusually long duration. Among them, the most frequent are: infectious mononucleosis by Epstein-Barr virus (EBV), and infections by cytomegalovirus (CMV), adenovirus and enterovirus.

Due to its importance, the serological study of the human immunodeficiency virus (HIV) is recommended in all cases, being the cause of prolonged fever in the primary infection (to consider it in adolescent patients) or due to opportunistic infections. A first approximation for its screening is the review of maternal HIV serologies, especially in children without other risk factors, although its negativity does not completely rule out this possibility.

Parasitic

In patients who have traveled in recent months to tropical countries, the diagnosis of malaria should be considered, and it is advisable to request its study in all patients.

Other parasitic causes of FUO to highlight are: toxoplasmosis, leishmaniasis and visceral larva migrans. *Toxoplasma gondii* infection is the most frequent cause of parasitic infection in temperate climates, and can cause persistent low-grade fever with symptoms similar to infectious mononucleosis. Visceral leishmaniasis, caused by *Leishmania donovani* complex, is endemic in areas of the Mediterranean coast and is gaining importance in other areas of the Iberian Peninsula; it should be considered in cases of prolonged fever, especially if associated with significant splenomegaly and pancytopenia.

Fungal

The finding of infections by unusual microorganisms (*Candida* spp., *Aspergillus* spp. or *Cryptococcus* spp.) during

the study of an FUO should alert us of the possibility of primary or secondary immunodeficiency. We must also suspect immunological defects in infections that do not respond to adequate treatment or that are associated with dermatitis, autoimmune diseases or weight or height stagnation^(2,5).

We will consider the diagnosis of endemic mycoses (histoplasmosis, coccidioidomycosis, blastomycosis) in patients with lung disease, if they have previously resided in or traveled to an endemic region. In these cases, we will also assess family occupation, hobbies and leisure activities that may increase their exposure, as well as the presence of birds and bats in the home surroundings⁽¹⁾.

Non-infectious causes (Table III)

Rheumatic diseases

Among the non-infectious causes, the most frequent, in most series, are autoimmune/inflammatory diseases. The most common is the systemic form of systemic **juvenile idiopathic arthritis (JIA)**, followed by **systemic lupus erythematosus (SLE)** and, more rarely, **panarteritis nodosa (PAN)**. sJIA is a polygenic autoinflammatory disease that should be suspected in patients with high fever spikes, alternating with hypothermia, associated with an evanescent salmon-colored maculopapular rash, more evident during fever spikes, synovial inflammation, polyserositis, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, and elevated acute phase reactants (APR). Despite requiring the presence of arthritis for its diagnosis, in up to 70% of cases it is not present at its onset⁽¹⁸⁾.

Autoimmune causes must be suspected in the case of prolonged fever with high-grade spikes, especially if it persists despite having empirically initiated broad-spectrum antibiotic treatment⁽⁶⁾.

Malignant diseases

Fever in malignant diseases may be due to infection secondary to neutropenia or paraneoplastic phenomena of cytokine release⁽⁶⁾. Among the malignant causes of fever, the most frequent are: **leukemia**, **Hodgkin's lymphoma**, and **neuroblastoma**, which must be actively ruled out, especially if symptoms such as weight loss, poorly defined

musculoskeletal pain, night sweats, or adenopathies are associated^(2,6).

Miscellaneous

Kawasaki disease is, in developed countries, the most frequent cause of FUO classified as miscellaneous. We must bear this in mind, above all, in incomplete or atypical forms (less than 4 main diagnostic criteria and compatible laboratory and echocardiographic findings) and in children under 6 months of age, in which the manifestation as isolated prolonged fever is more frequent. The diagnosis should be pursued, since the persistence of fever is one of the indications for treatment with intravenous gammaglobulin, beyond the first 10 days of illness⁽¹⁷⁾.

A recently described entity with common clinical features is **multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)**, a rare complication following SARS-CoV-2 infection. It usually presents with prolonged fever associated with signs and symptoms of cardiovascular, mucocutaneous and/or gastrointestinal involvement.

In **inflammatory bowel disease**, fever may become more important

than abdominal symptoms, especially in Crohn's disease. Its active search should be carried out in cases of elevated APR, anemia, weight loss or failure to thrive, even without gastrointestinal symptoms.

Fever is a common adverse drug reaction. Although it has been described more commonly in association with certain drugs (Table IV), it can potentially be attributed to practically any drug. It is important to also take phytotherapy products or unconventional therapies into account during the medication history. **Drug-caused fever** usually resolves in the first 48-72 hours after its withdrawal, so it is recommended that any non-essential medication should be withdrawn at the start of the FUO study^(2,18).

An entity called **deconditioning** has been described in adolescents, which usually occurs after a well-defined febrile episode. It is characterized by low-grade fever or erroneously perceived as fever associated with fatigue and decreased vitality. This discomfort usually causes the inability to go to school continuously and carry out activities that, prior to the onset of the

Table IV. Drugs that can cause fever of unknown origin^(2,19)

Antimicrobials	Penicillins, cephalosporins, vancomycin, isoniazid, rifampin, quinolones, minocycline, erythromycin, streptomycin, sulfonamides, nitrofurantoin, amphotericin B, acyclovir, and mebendazole
Non-steroidal anti-inflammatories	Ibuprofen, naproxen, and salicylates
Antiarrhythmics	Procainamide and quinidine
Antiepileptics	Barbiturates, carbamazepine and phenytoin
Leukotriene receptor antagonists	Montelukast and zafirlukast
Histamine receptor antagonists	Chlorpheniramine, ranitidine and cimetidine
Antineoplastic agents	6-mercaptopurine, bleomycin, cisplatin, cytosine arabinoside, daunorubicin, chlorambucil, hydroxyurea, interferon, L-asparaginase, and vincristine
Immunosuppressants	Azathioprine, everolimus, sirolimus, and mycophenolate mofetil
Others	Amphetamines, furosemide, hydrochlorothiazide, hydralazine, heparin, allopurinol, metoclopramide, propylthiouracil, sulfasalazine, theophylline, thyroxine, and phytotherapy components

clinical picture, were performed normally. There is usually some discrepancy between the number and severity of the symptoms reported and the normality of the physical examination and complementary tests^(1,3).

Lastly, and as a diagnosis of exclusion, we must consider **factitious fever**. It is that fever simulated by the patient (Munchausen syndrome) or by the parents/caregivers (Munchausen syndrome by proxy). It should be suspected in cases of fever with an unusual pattern (very brief peaks or no evening increase in temperature), absence of tachycardia with fever or warmth to the touch, as well as non-detection of fever by another observer⁽³⁾.

Diagnosis

The evaluation of patients with fever of unknown origin should always begin with a thorough clinical history and physical examination. Their findings will guide us to the complementary tests, which will be requested in stages.

History

In the **history**, questions will be asked about the fever (duration, degree, method of measurement, frequency, pattern and response to antipyretics), as well as each of the associated symptoms and signs (rash, oral thrush, gastrointestinal symptoms, weight loss, arthralgia, etc.), recording its temporal relationship with fever. The demonstration of the presence of fever in a medical environment is a critical point before continuing with the study. In the case of outpatient care, the family will be asked to keep a fever diary, recording at least two temperature measurements at the ends of the day, always at the same time and with the same method⁽⁵⁾.

The following should be inquired: the patient's medical history, including the vaccination status, weight-and-height (weight and height curves should be plotted) and psychomotor/neurocognitive progression; epidemiological context, including international travel history and prophylactic measures; and exposure to people with contagious infections, to animals, insect bites, or food consumption that may pose a risk. The medical history should be recor-

ded, including previous admissions and surgeries, as well as any drugs or other medicinal products that the patient may be receiving. In adolescents, we must ask about sexual activity that could expose them to a risk of infections through this route^(5,7). We will actively inquire about family history of autoimmune disease, immunodeficiency or recurrent or unusual infections.

If a diagnosis is not reached, it is essential to periodically re-interrogate, trying to find information that has been forgotten or considered of little importance in previous anamnesis.

Physical examination

Physical examination must be complete and structured through systems, including^(3,7,14):

- **Vital parameters:** assess the adequate increase in heart rate with fever (heart rate increases around 10 beats per minute for every 1°C of body temperature above normal temperature)⁽²⁰⁾.
- **General:** weight-height evaluation and comparison with previous measurements given the possibility of weight loss or decreased growth in the context of to the episode.
- **Skin:** maculopapular rashes can be found, guiding towards viral pictures or Kawasaki disease; evanescent salmon-like rash associated with fever in systemic JIA; petechiae in other viral infections or infective endocarditis; lesions such as chronic erythema *migrans*, which suggests Lyme disease; or lesions compatible with other insect bites, including ticks, that can indicate vector-borne diseases.
- **Oral and pharyngeal mucosae:** presence of pharyngeal hyperemia with or without exudates; oral thrush; or other abnormalities of the oral mucosa, such as raspberry tongue or cracked lips.
- **Cardio-respiratory:** the presence of murmurs or abnormality of heart tones should be evaluated. Abnormalities in the respiratory auscultation or presence of clubbing should be detected.
- **Reticuloendothelial:** examination of the lymph nodes of all palpable terri-

tories (occipital, pre and retroauricular, cervical, supraclavicular, axillary, epitrochlear, inguinal and popliteal) and a record and description of its characteristics. Palpation of hepato or splenomegaly in infections or other diseases that may cause them.

- **Ophthalmic:** Assess the presence of conjunctivitis with or without discharge, eyelid edema, signs of uveitis, and involvement of the fundus.
- **Gastrointestinal:** Abdominal examination for signs of localized pain or peritonism suggestive of abscesses, or the presence of visceromegaly. We will evaluate the presence of fissures or rectal fistulas.
- **Musculoskeletal:** Bone palpation for tender points and inspection of all joints for asymmetries, phlogotic signs, or impaired range of motion.
- **Genital/Gynecologic:** In adolescents, look for signs of sexually transmitted infections or genital thrush.

Tables II and III show the most frequent signs on examination of some entities that are included in the differential diagnosis of FUO.

The physical examination should be repeated daily if the patient is hospitalized, preferably during fever in order to assess possible clinical signs absent in apyrexia; or, in each of the visits, if the follow-up is carried out on an outpatient basis.

An incomplete clinical history or physical examination, which causes a delay in the diagnosis or in the request for complementary tests that lead to it, can be a cause of persistence of fever, to be avoided⁽⁷⁾.

Complementary tests

The FUO diagnostic process is carried out in stages in various phases, guided by the data obtained from the history and physical examination, trying to initially rule out those diseases that, due to age, frequency in our environment or history of exposure, are more plausible (Algorithm). Its objective is to arrive at an early diagnosis, avoiding unnecessary tests and ensuring a rational use of resources. Despite the fact that various diagnostic algorithms have been proposed^(2,3,5,7,21), no studies

have been carried out that demonstrate the superiority of one over the other for early detection of the cause of FUO in pediatric patients.

The speed at which the study will progress will depend on the clinical status of the patient and the presence or absence of findings in previous phases, reserving the most invasive tests for cases suggestive of severe disease^(1,5).

We must remember the importance of repeating the clinical history and physical examination at each of the steps, in search of new details or clinical findings that allow us to direct and optimize our requests, avoiding unnecessary tests.

Complementary tests that are recommended in the **first step** for most patients with FUO include: complete blood count with formula, peripheral blood smear, basic biochemistry (liver and renal profile, lactate dehydrogenase [LDH], ions, uric acid, albumin and total proteins), acute phase reactants (C-reactive protein [CRP], erythrocyte sedimentation rate [ESR] and ferritin), blood culture, urinalysis and urine culture, tuberculin skin test and/or interferon gamma release test (IGRA) and chest X-ray (even without respiratory symptoms)⁽¹⁾. The first step also includes Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and *B. henselae* serologies, given their high frequency, and HIV due to its importance. This first phase should also include, if they are compatible with the history and the initial examination: other microbiological studies such as the study of malaria (in the case of history of travel to an endemic area) or stool culture, if typhoid fever is suspected; and serological studies included in the second step or imaging, such as an abdominal ultrasound, if associated with abdominal symptoms or elevated liver enzymes in the laboratory tests.

In a **second step**, repeating blood cultures if the previous ones are negative is recommended, as well as to expand the serological study according to the clinical history, including: *T. gondii* (contact with cats), *Brucella* spp. (unpasteurized milk intake), *F. tularensis* (rodent exposure), *Rickettsia* spp. or *Borrelia* spp. (tick bite), etc., if they have not been done previously. An echocardiography is also recommended to evaluate the coronary arteries and the

presence of vegetations, as well as an abdominal ultrasound if it had not been requested in the first phase. If there are suggestive symptoms, it is advisable to perform a sinus CT, since sinusitis is a relatively common cause of FUO⁽⁵⁾. If there are no localization signs, other imaging tests are not recommended (computerized tomography, magnetic resonance imaging or scintigraphy), as they present very low diagnostic yield^(9,10). In children with suggestive findings, especially those over 5 years of age, an immunological study will be requested that includes: rheumatoid factor (RF), antinuclear antibodies (ANA), antistreptolysin O (ASLO), complement (C3, C4, CH50 and AP50) and determination of immunoglobulins. During this second phase, if this possibility is available, it is advisable to consult pediatricians specializing in Infectious Diseases, Rheumatology and/or Hematology and Oncology, depending on the suspicion.

If the diagnosis is not achieved at this point, a **third step** will be accessed including more invasive methods, also based on clinical findings: lymph node biopsy in case of lymphadenopathy; liver biopsy, if abnormality in ultrasound or involvement of the liver function tests in the blood; or aspirate or biopsy of bone marrow, if alterations are observed in peripheral blood. Bone marrow examination must be performed earlier in the case of severe patients or with progressive clinical deterioration, to rule out lymphoproliferative processes, hemophagocytic lymphohistocytosis (HLH) or establish the diagnosis of visceral leishmaniasis⁽¹⁰⁾. Screening for endocrinological pathologies, without clear suspicion, does not usually give results, so it is not generally recommended⁽¹⁾.

In this last step, the performance of a PET-CT with 18-FDG can be considered, which can help in the detection and differentiation of infectious, inflammatory and malignant causes. A retrospective study with 110 pediatric patients showed that it could detect the cause of fever in about half of the cases, in which it had not been detected with the previously performed tests. The positive predictive value of up to 84.1% was positively associated with elevated CRP. In addition, if no abnormalities

were found, it showed a high predictive value for spontaneous resolution of fever⁽²¹⁾.

Admission criteria

The FUO study can be performed, in most patients, on an outpatient basis, provided their general condition allows it, with visits at frequent intervals that allow us to perform a recapitulation of the clinical history and a complete physical examination at each visit. If fever persists and no cause has been found, diagnostic tests will be performed in successive phases and hospital admission is recommended at that stage⁽¹⁾. At any time, in the event of localization signs, clinical worsening with progression of symptoms, or abnormalities in the tests performed that require close observation or in order to speed up the diagnostic process, hospital admission will also be indicated. Other admission indications are to ensure the presence of fever and to determine its pattern in cases where there are uncertainties about its correct measurement at home or when it has not been confirmed in the ambulatory visits.

Treatment

Empirical treatment should be avoided in stable patients and without a specific diagnostic suspicion, since it could delay the diagnosis.

The withdrawal of medication or products that may cause fever for diagnostic-therapeutic purposes is one of the first steps to be taken. A gradual withdrawal is recommended in case of receiving various drugs, to identify the causative agent^(3,9).

In case of clinical stability, symptomatic treatment will be carried out until the etiology is clarified, followed by targeted treatment if necessary. The empirical use of antibiotics or corticosteroids is not recommended, as they could delay or mask the diagnosis^(5,7,10,14). The exceptions are: suspicion of miliary tuberculosis (antituberculosis drugs indicated), high suspicion of JIAs (non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids) or Kawasaki disease (treatment with intravenous immunoglobulin infusion and acetylsalicylic acid). Only in case of clinical deteriora-

tion during the diagnostic process with suspicion of serious bacterial infection, the initiation of antibiotic treatment of a spectrum appropriate to the diagnostic suspicion would be indicated.

Prognosis

Variable prognosis depending on the etiology, generally good, if a diagnosis is not reached.

The prognosis will largely depend on the etiology of FUO. In cases in which a diagnosis is not reached after an adequate study, the long-term prognosis is good, with resolution of symptoms and absence of sequelae in most cases.

Conclusions

Fever of unknown origin (FUO) is, in most pediatric cases, a benign and/or self-limiting process.

It is important to differentiate, early, benign causes from those that may be a manifestation of a severe condition or that may pose a vital risk.

Initial evaluation of FUO requires confirmation of fever in a medical setting and careful reassessment of the history and physical examination.

The majority are due to infectious causes, but a non-negligible percentage is due to other causes, including rheumatic or neoplastic diseases.

In a high percentage of cases an etiological diagnosis is not reached, being a marker of spontaneous resolution.

Complementary tests should be carried out in stages and always guided by the findings of the clinical history and physical examination to improve their profitability.

Empirical antibiotic or anti-inflammatory treatment is not recommended if the patient presents clinical stability, except in selected cases, since it could delay the diagnosis.

Role of the Primary Care pediatrician

The Primary Care pediatrician, as a reference figure in child health for most families, will receive a large part of the consultations for prolonged fever, so it is important to have an adequate initial assessment.

A detailed history and physical examination (with temperature determination in the office) will be the initial step in this evaluation.

In clinically stable cases, close follow-up for reassessment of the patient and the recommendation to carry out a calendar of fever and associated symptoms/signs will allow additional information to be obtained on the evolution of the clinical picture. The knowledge of the family, acquired over the years, can also make it possible to recommend or discourage this home observation.

This approach should allow the distinction of the fever pattern presented by the patient. In the event of considering FUO, the primary care pediatrician can guide the suspected diagnosis and, if considered appropriate, continue the study by requesting first-level complementary tests. The difficulty at this stage is to early differentiate the benign causes of FUO from those that may pose a vital risk.

Referral to hospital care will be indicated in the event of clinical worsening, persistence of fever without diagnosis after first-level tests (with the need to expand the study with tests not usually available from Primary Care), or abnormalities in the tests performed that require an inpatient observation and/or expedite the diagnostic process.

Conflict of interest

There is no conflict of interest in the preparation of the manuscript. Declaration of interests: none.

Bibliography

The asterisks show the interest of the article in the opinion of the authors.

- 1.*** Manthiram K, Edwards KM, Long SS. Prolonged, Recurrent, and Periodic Fever Syndromes. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, Kimberlin DW. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023. p. 123-34.
- 2.** Rigante D, Esposito S. A roadmap for fever of unknown origin in children. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2013; 26: 315-26. Available in: <https://doi.org/10.1177/039463201302600205>.
- 3.** Ruiz-Contreras J, Durán-Lorenzo I. Fiebre de origen desconocido en niños. Fever of unknown origin in children. *Pediatr*

Integral. 2018; XXIII: 229-35. Available in: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2018-07/fiebre-de-origen-desconocido-en-ninos/>.

4. Marshall GS. Prolonged and recurrent fevers in children. *J Infect.* 2014; 68: S83-S93. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.09.017>.
- 5.** Chusid MJ. Fever of Unknown Origin in Childhood. *Pediatric Clin North Am.* 2017; 64: 205-30. Available in: <https://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2016.08.014>.
- 6.*** Reynolds S, Kadambari S, Calton E, Roland D. The child with prolonged fever: when to think zebras. *Pediatrics and Child Health.* 2020; 30: 261-9. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.paed.2020.04.004>.
7. Escosa-García L, Baquero-Artigao F, Méndez-Echevarría A. Fiebre de origen desconocido. Fever of unknown origin. *Pediatr Integral.* 2014; XVIII: 15-21. Available in: <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-anteriores/publicacion-2014-01/fiebre-de-origen-desconocido/>.
- 8.** Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltim).* 1961; 40: 1-30. Available in: <https://doi.org/10.1097/00005792-196102000-00001>.
- 9.** Antoon JW, Peritz DC, Parsons MR, Skinner AC, Lohr JA. Etiology and resource use of fever of unknown origin in hospitalized children. *Pediatric Hosp.* 2018; 8: 135-40. Available in: <https://doi.org/10.1542/hpeds.2017-0098>.
10. Ramos-Amador JT, Álvarez-García A, Ruiz-Jiménez M. Fiebre de origen desconocido en Pediatría. Fever of unknown origin in Pediatrics. In: Mellado-Peña MJ, Calvo-Rey C, Rojo-Conejo P. *Infectología pediátrica básica: manejo práctico.* Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Madrid: Editorial Panamericana; 2012. p. 15-22.
11. Statler VA, Marshall GS. Characteristics of patients referred to a pediatric infectious diseases clinic with unexplained fever. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016; 5: 249-56. Available in: <https://doi.org/10.1093/jpids/piv008>.
- 12.*** Chow A, Robinson JL. Fever of unknown origin in children: a systematic review. *World J Pediatr.* 2011; 7: 5-10. Available in: <https://doi.org/10.1007/s12519-011-0240-5>.
13. Szymanski AM, Clifford H, Ronis T. Fever of unknown origin: a retrospective review of pediatric patients from an urban, tertiary care center in Washington, DC. *World J Pediatr.* 2020; 16: 177-84. Available in: <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00237-3>.
14. Hernández Bou S. Fiebre prolongada. Prolonged fever. In: García JJ, Cruz Martínez O, Mintegi Raso S, Moreno Villares JM. *Cruz Manual of Pediatrics.* 4th ed. Madrid: Ergon; 2020. p. 108-12.

15. Zangwill KM. Cat Scratch Disease and Bartonellaceae: The Known, the Unknown and the Curious PIDJ. 2021; 40: S11-5.
16. Han JY, Vijayan V. Bartonella Species (Cat-Scratch Disease). In: Long SS, Prober CG, Fischer M, Kimberlin DW. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023. p. 901-5.
17. Barrios-Tascón A, Centeno-Malfaz F, Rojo-Sombreo H, Fernández Cooke E, Sánchez-Manubens J, Pérez-Lescure Picarzo J. Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki. National consensus on diagnosis, treatment, and cardiology follow-up of Kawasaki disease. *An Pediatr (Barc)*. 2018; 89: 188. e1-e22. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.04.003>.
18. Mosquera-Angarita JM. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Protoc diagn ter pediatr*. 2020; 2: 61-75.
19. Patel RA, Gallagher FC. Drug Fever. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 57-69. Available in: <https://doi.org/10.1592/phco.30.1.57>.
20. Daymont C, Bonafide CP, Brady PW. Heart Rates in Hospitalized Children by Age and Body Temperature. *Pediatrics*. 2015; 135: 1173-81. Available in: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3738>.
- 21.** Pijl JP, Kwee TC, Legger GE, Peters HJ, Armbrust W, Schölvinc EH. Role of FDG-PET/CT in children with fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020; 47: 1596-604. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04707-z>.

Recommended bibliography

- Manthiram K, Edwards KM, Long SS. Prolonged, Recurrent, and Periodic Fever Syndromes. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, Kimberlin DW. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023. p. 123-34. Excellent review chapter on prolonged and recurrent fever and periodic fever syndromes in one of the reference manuals in pediatric infectious diseases. It includes definitions of the different fever patterns, as well as a broad differential diagnosis based predominantly on infectious causes of FUO and its diagnostic approach.
- Chow A, Robinson JL. Fever of unknown origin in children: a systematic review. *World J Pediatric*. 2011; 7: 5-10. Available in: <https://doi.org/10.1007/s12519-011-0240-5>. The largest systematic review published to date, by number of studies and patients included, on the causes of FUO. It includes studies conducted in developed and developing countries.
- Reynolds S, Kadambari S, Calton E, Roland D. The child with prolonged fever: when to think zebras. *Pediatrics and Child Health*. 2020; 30: 261-9. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.paed.2020.04.004>. This article addresses when to consider, in patients with prolonged fever, the less common infectious, autoimmune, or malignant causes and their diagnostic-therapeutic approach.

Clinical case

A 6-year-old girl, previously healthy, is assessed by her pediatrician because of fever lasting 12 days (maximum 38.5°C), associated with general malaise during temperature rise and fatigue. They have attended for evaluation by the pediatrician on 2 occasions. Given the absence of abnormalities in the physical examination, the general condition preserved in fever-free intervals and laboratory tests including a normal complete blood count and general biochemistry, carried out on the fourth day of fever, he had decided to carry out clinical follow-up, asking the parents to keep a fever diary.

Since the last visit, the mother reports increased loss of appetite that has caused her weight loss and abdominal discomfort, without vomiting or diarrhea. The presence of fever, predominantly in the evening, with 2-3 daily peaks and with adequate response to antipyretics, is confirmed with the diary. She has not presented rashes since the onset of the fever.

The family is inquired on the history of fever again. The patient has no pathological history of interest or drug allergies. The growth curve is reviewed, showing a good weight-height development. She has received all the vaccinations included in the schedule. She has a healthy older brother and they do not report relevant diseases in the family. They live in an urban environment with a dog and have not traveled in the last year.

On physical examination, she was febrile (38.2°C), well hydrated, with normal color, and with good skin perfusion. She presented a 3 mm papular lesion on the right forearm with no signs of superinfection, without skin rash. Lymphadenopathy was not palpable. Cardiorespiratory auscultation

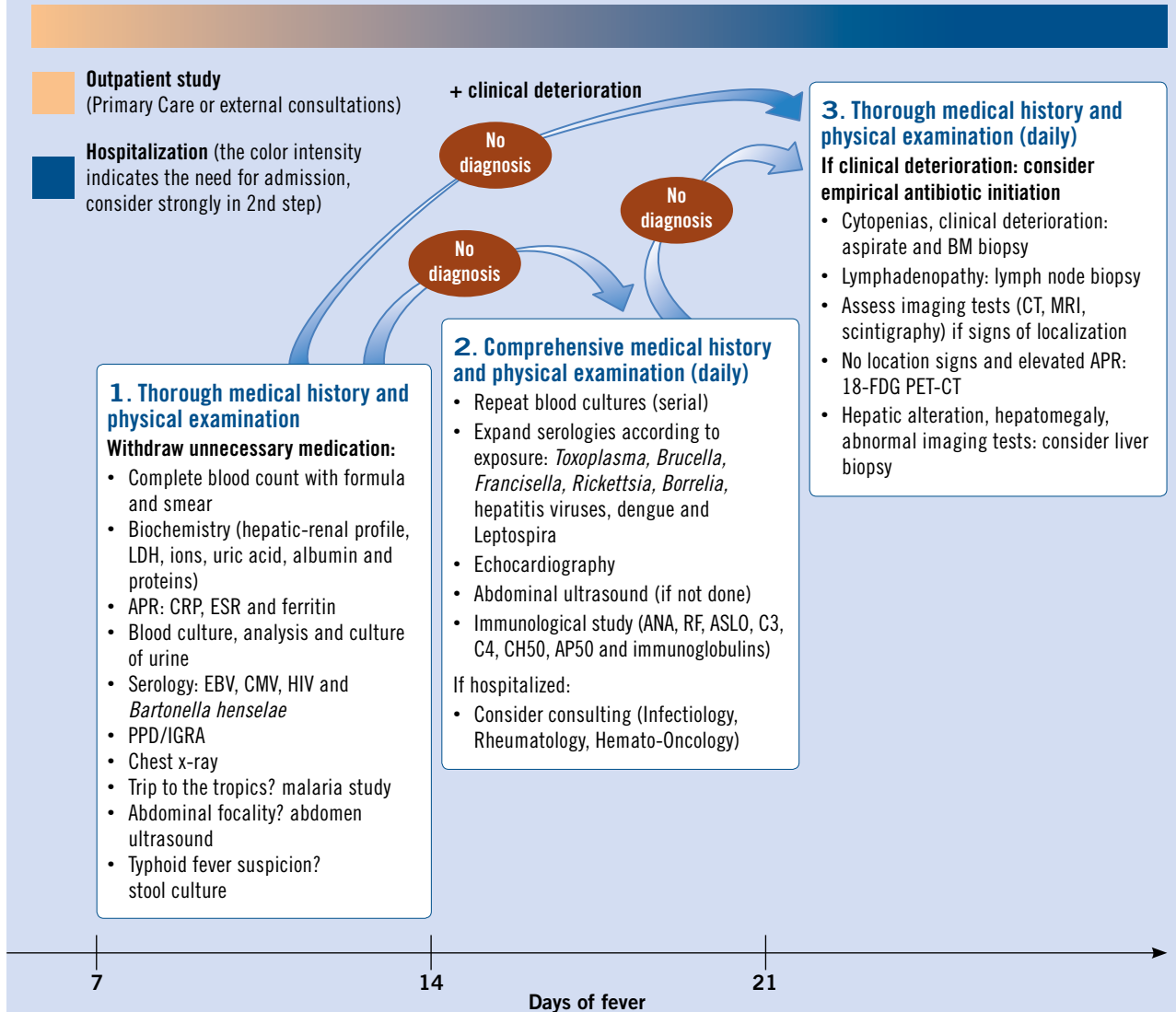
showed no abnormalities, no murmurs were heard. The abdomen was soft with slight pain on palpation in both hypochondria, with a slight palpable hepatosplenomegaly, both organs palpated about 2 cm below the costal margin.

Given the persistence of the fever, confirmed at the visit and through the diary, and the appearance of gastrointestinal symptoms with hepatosplenomegaly on examination, it was decided to refer the patient to the Emergency Department for additional tests and admission to allow close and careful observation as well as to complete the study.

On arrival at the ER, she was already afebrile, with an unchanged physical examination. She is contemplated as fever of unknown origin, and the following complementary tests are requested:

- Blood analysis with complete blood count and biochemistry: Hb: 12.5 g/dl; 10,500/mm³ leukocytes (neutrophils 6,800/mm³, lymphocytes 2,500/mm³); CRP: 7.5 mg/dl, ESR: 52 mm/h; renal and hepatic function show no alterations.
- Unaltered urine analysis.
- Blood culture: pending results.
- Stool culture (given the presence of gastrointestinal symptoms): pending results.
- Serological study: Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, HIV, adenovirus: results pending.
- Chest X-ray: shows no abnormalities.
- An abdominal ultrasound was also requested, in which no signs of appendicitis or free fluid were observed, mild hepatosplenomegaly was confirmed with multiple small hypochoic lesions in the liver and spleen, and mesenteric lymphadenopathies.

Stepwise diagnostic approach algorithm for fever of unknown origin (FUO)



ANA: antinuclear antibodies; ASLO: antistreptolysin O; CMV: cytomegalovirus; RF: rheumatoid factor; C3, C4, CH50 and AP50: complement studies; IGRA: interferon gamma release assay; BM: bone marrow; 18-FDG PET-CT: positron emission tomography (PET) with fluorine-18-fluorodeoxyglucose (18F-FDG); PCR: C-reactive protein; PPD: purified protein derivative skin test for tuberculosis; MRI: magnetic resonance imaging; CT: computed tomography; EBV: Epstein-Barr virus; HIV: human immunodeficiency virus; ESR: erythrocyte sedimentation rate; APR: acute phase reactants; MRI: magnetic resonance imaging.



Accreditation quiz

The Accreditation Questionnaires for FC topics can be done at "On line" through the web: www.sepeap.org and www.pediatriaintegral.es.

To obtain the single continuous training accreditation from the accreditation system for health professionals for the entire national health system, 85% of the questions must be answered correctly. The accreditation questionnaires on the different issues in the journal may be carried out during the period stated in the online questionnaire.



Accreditation quiz

Subsequently, the following accreditation quiz of *Pediatría Integral* collects questions on this topic, which must be answered online through the website: www.sepeap.org.

In order to obtain certification by the Spanish "formación continuada" national health system for health professionals, 85% of the questions must be answered correctly. The accreditation quizzes of the different numbers of the journal may be submitted during the period indicated in the "on-line" quiz.

Fever of unknown origin

17. **The definition of fever of unknown origin (FUO) in Pediatrics REQUIRES:**
- The presence of fever of more than 15 days, confirmed in a health care environment.
 - The performance of a large number of invasive complementary tests.
 - An initial assessment with a detailed history, thorough physical examination, and first-stage tests.
 - Having reached a suspected etiological diagnosis pending complementary tests.
 - Always hospital assessment.
18. **What is the MOST COMMON cause of fever of unknown origin in Pediatrics?**
- Rheumatological diseases.
 - In most patients a diagnosis is not reached.
 - Malignant diseases.
 - It is usually due to frequent manifestations of unusual diseases.
 - Infectious diseases.
19. **In the diagnostic process of fever of unknown origin, which of the following is the RECOMENDED strategy?**
- Performing prompt imaging tests (CT, MRI) is recommended, despite not presenting signs of localization.
 - It is not necessary to repeat the history and physical examination, if they were done properly at the beginning of the process.
 - Hospital admission is mandatory in all patients from the beginning, despite maintaining a well general condition.
 - In patients without signs of severity or clinical deterioration, the initial study can be carried out from Primary Care Pediatrics.
 - Complementary tests must be carried out in stages. Despite discovering new findings in the reassessment of the clinical history and physical examination, we must wait for all the results of the previous study to be able to move forward.
20. **In the treatment of fever of unknown origin, mark the CORRECT answer:**
- The empirical administration of antibiotics or corticosteroids is not recommended, as it could mask and delay the diagnosis.
 - It is always advisable to start a broad-spectrum empirical antibiotic treatment.
 - It is advisable to maintain all the medications that the patient was taking.
 - Antipyretics should not be administered until a diagnosis is achieved.
 - In case of suspicion of miliary tuberculosis, it is preferable to wait for microbiological confirmation before starting the treatment.
21. **Which answer is CORRECT, regarding cases in which a diagnosis is not reached after intensive evaluation?**
- Failure to reach a diagnosis is anecdotal in our environment, due to the improvement in diagnostic techniques.
 - Most undiagnosed cases resolve spontaneously without sequelae.
 - These cases should make us think of a malignant disease.
 - Even if the fever has resolved, if we have not reached a diagnosis it is necessary to continue with the performance of invasive tests.
 - It is a more common situation in developing countries.

Clinical case

22. **With the current findings in the clinical history, physical examination, and complementary tests performed to date, how should the diagnostic approach CONTINUE?**
- Maintain an expectant attitude. Wait for the final results of the tests performed.
 - Retake history from the family, actively asking about contact with young cats and clinically reassess the patient.
 - Retake history from the family, actively asking about contact with young cats and clinically reassess the patient. Request serology for *B. henselae*, even if they do not clearly refer contact with cats.

- d. Start antibiotic treatment with coverage of abdominal abscesses.
 - e. Request an abdominal CT to improve the definition of the lesions.
23. All of the following clinical signs and symptoms should suggest the possibility of cat scratch disease EXCEPT:
- a. The absence of palpable adenopathy rules out infection.
 - b. Neuroretinitis.
 - c. Papule in the upper extremity with ipsilateral axillary adenopathy.
24. Serological results are received confirming the suspected diagnosis (elevated titers of IgM and IgG to *B. henselae*, what treatment would you RECOMMEND?
- a. I would request a biopsy of the lesions to confirm the diagnosis before starting treatment.
 - b. Watchful waiting without treatment is recommended, even in disseminated forms.
 - c. In this case, the administration of a macrolide + rifampicin for 10-14 days.
 - d. Treatment with high-dose corticosteroids until the lesions disappear.
 - e. It is a manifestation of the typical disease in immunocompromised patients, so broad-spectrum antibiotics would be administered until the immune study is complete.



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



Accreditation quiz

The Accreditation Questionnaires for FC topics can be done at "On line" through the web: www.sepeap.org and www.pediatriaintegral.es. To obtain the single continuous training accreditation from the accreditation system for health professionals for the entire national health system, 85% of the questions must be answered correctly. The accreditation questionnaires on the different issues in the journal may be carried out during the period stated in the online questionnaire.

Gripe: puesta al día

J. de la Flor i Brú* y Grupo VACAP (Grupo de trabajo de vacunas de la SEPEAP): B. Aguirrezabalaga González (coord.), S. Bernárdez Carracedo, G. Cabrera Roca, G. de la Fuente Echevarría, J. García Pérez, L. Ortiz González, N. Rodríguez Blanco, M.B. Rubira Golbano, C. Villanueva Tres, C. Coronel Rodríguez

*Pediatra de Atención Primaria. CAP EL Serral, Sant Vicenç dels Horts. Barcelona



Resumen

La gripe es una infección muy frecuente y de gran impacto en Salud Pública, pero poco diagnosticada en Pediatría, al confundirse generalmente con otras infecciones respiratorias virales. La gripe está causada por el ortomixovirus influenza A, B y C. Los virus A y B son los causantes de las epidemias anuales, y el virus A, de las pandemias mundiales.

En nuestro medio, la gripe aparece en otoño-invierno, con una epidemia anual de unas 8 semanas de duración. La tasa de ataque es más elevada en niños, que actúan como principales transmisores de la enfermedad a otros grupos de riesgo. La gripe pediátrica cursa como un cuadro catarral completo de inicio súbito, acompañado por fiebre alta y mayor sintomatología sistémica; pero, en lactantes y preescolares, es difícil de diferenciar de otras infecciones víricas respiratorias. Las complicaciones son frecuentes y generalmente leves. La otitis media es la más habitual, pero la neumonía es la principal causa de hospitalización en un niño con gripe, afectando generalmente a menores de 5 años. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica en periodo epidémico. Los exámenes complementarios son inespecíficos. Los test de diagnóstico rápido deberían estar al alcance del pediatra de Atención Primaria. La gripe debe diferenciarse de otras virasis respiratorias de vías altas y, en su fase inicial, puede presentarse como un síndrome febril sin focalidad aparente. La vacunación anual de los grupos de riesgo es la mejor estrategia para reducir la morbilidad de la gripe. A la clásica recomendación de vacunar a los niños con enfermedades crónicas, crece la tendencia de recomendación de vacunar a todos los niños sanos a partir de los 6 meses hasta los 5 años (en calendario común del CISNS –Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud– a partir de 2023). El tratamiento de la gripe se basa en medidas de sostén. Los inhibidores de la neuraminidasa ofrecen un beneficio contrastado en grupos de riesgo si se utilizan precozmente.

Abstract

Influenza is a very frequent infection, with a strong impact in Public Health, but underdiagnosed in paediatrics, usually confused with other respiratory tract infections (RTIs). Flu is caused by viruses Influenza A, B and C from the orthomyxoviridae family. Influenza viruses A and B cause yearly epidemics, and influenza A is responsible for the global pandemics. In temperate climates flu season happens in autumn-winter, with a yearly epidemic that lasts 8 weeks. Attack rates are higher in children, who are also the main spreaders of the disease to other high risk groups. Paediatric flu presents as the common cold in many cases, with sudden onset and high fever with more systemic symptomatology, although in infants and toddlers it is difficult to differentiate it from other viral respiratory syndromes. Complications are frequent but generally mild. Acute otitis media is the most common one, but pneumonia is the main cause of admission to hospital for children with influenza, especially those younger than 5 years of age. Diagnosis is based on clinical suspicion during epidemic season. Complementary investigations are not specific. Rapid diagnostic test for influenza should be available to all primary care paediatricians. Influenza should be differentiated from other viral upper RTIs, and in its initial phase it can present as a fever of unknown origin. Annual vaccination of at risk children is the best strategy to reduce morbidity due to influenza. Children with chronic diseases have been the target of these campaigns until now, when the recommendation for yearly vaccination has been expanded to all children from 6 months of age to 5 years (proposed common vaccination calendar from the CISNS, Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, from autumn 2023 onwards). The treatment of influenza is supportive care. Neuroaminidase inhibitors are beneficial in children of at-risk groups if administered early in the course of the disease.

Palabras clave: Gripe; Epidemia; Pandemia; Pediatría.

Key words: Influenza; Epidemics; Pandemics; Pediatrics.

OBJETIVOS

- Conocer la epidemiología de la gripe y resaltar el impacto de la enfermedad en la edad pediátrica.
- Conocer las técnicas diagnósticas rápidas disponibles en AP para diagnosticar la gripe.
- Identificar las complicaciones de la gripe en Pediatría, que generalmente son leves pero frecuentes.
- Conocer las vacunas contra la gripe y subrayar la importancia de la vacunación en la edad pediátrica.

Introducción

La gripe es una infección muy frecuente y de gran impacto en Salud Pública, pero poco diagnosticada en Pediatría, al confundirse con otras infecciones respiratorias virales.

La gripe es la causa más frecuente de ingreso hospitalario pediátrico durante los meses de invierno después del Virus Respiratorio Sincitial (VRS). Es causa de una significativa morbilidad y de potencial mortalidad. Un 50 % de las muertes derivadas de complicaciones de la gripe en edad pediátrica acontecen en niños previamente sanos, sin factores de riesgo. Pese a su frecuencia en Pediatría, está infra-diagnosticada, puesto que a menudo se confunde con otros procesos respiratorios virales, especialmente resfriados y faringitis. Muchas veces se utiliza el eufemismo “síndrome gripal” para catalogar cuadros respiratorios febriles en el periodo invernal. Popularmente, sucede todo lo contrario: el profano denomina “gripe” a muchos cuadros de faringitis o resfriado común. El impacto socioeconómico de esta enfermedad es enorme en visitas ambulatorias, a servicios de urgencias, consumo de analgésicos-antitérmicos, antibióticos, y absentismo escolar y laboral, incluso superior al derivado de la infección por VRS^(1,2).

Historia, etiología y epidemiología de la gripe

La gripe está causada por el ortomixovirus influenza A, B y C. Los virus A y B son los causantes de las epidemias anuales, y el virus A, con reservorio animal y capacidad para cambios antigénicos mayores, de las pandemias mundiales. Es previsible una futura pandemia a partir de la evolución del virus de la gripe aviar o de la gripe porcina. En nuestro medio, la gripe aparece en otoño-invierno con una epidemia anual de unas 8 semanas de duración. La tasa de ataque es más elevada en niños, que actúan como transmisores de la enfermedad a otros grupos de riesgo.

La complicada y apasionante epidemiología de la gripe tiene importantes repercusiones, tanto en Salud Pública como en la consulta del pediatra de Atención Primaria (AP), por lo que

Tabla I. Definición de las fases pandémicas

1. Fase interpandémica. Casos episódicos en animales. Bajo riesgo en humanos
2. Aparición de nuevos virus con infecciones en animales y cierto riesgo en humanos
3. Alerta de pandemia. Casos en humanos sin transmisión interhumana
4. Evidencia de transmisión interhumana
5. Transmisión interhumana significativa
6. Transmisión interhumana sostenida. Pandemia declarada

conviene dedicarle una atención especial. La gripe es una antroponosis causada por el virus de la gripe, un ortomixovirus compuesto de una sola cadena de RNA, con 8 segmentos codificantes de proteínas específicas, y una cubierta lipoproteica. Como todos los virus RNA, su replicación basada en la polimerasa del RNA, es un proceso que facilita el error, generando cambios antigénicos constantes. Las diferencias antigénicas conferidas por la proteína de matriz M1 y la nucleoproteína, condicionan la existencia de 3 tipos serológicos, A, B y C⁽³⁾. Además de la gripe, estos virus causan un amplio abanico de infecciones respiratorias altas y bajas. Hay distintas variantes de cada tipo, determinadas por las proteínas de superficie (al menos, 18 tipos de hemaglutinina [HA] y 11 de neuraminidasa [NA] para el virus A). Los 3 tipos serológicos tienen hemaglutinina. Los virus A y B tienen además neuraminidasa, de la que el tipo C carece. La hemaglutinina facilita el anclaje del virus a la membrana de la célula huésped. La neuraminidasa permite la penetración del virus en la célula infectada y la liberación y difusión de las partículas virales en el moco respiratorio. Los virus A y B son los responsables de las epidemias. El virus A tiene un reservorio animal (las aves acuáticas) y más facilidad para los cambios antigénicos que los virus B y C, cuyo único reservorio conocido es humano. El virus C causa casos esporádicos leves, especialmente en menores de 5 años, con sintomatología predominante en vías altas, eventualmente fuera de temporada gripal. El virus A pre-

senta cambios antigénicos constantes, debido a su inestabilidad genética derivada de la segmentación de su genoma. En solo un año, los cambios sufridos por el virus de la gripe resultan equiparables a los que experimenta la especie humana en un millón de años. Unos pocos años de evolución vírica equivalen a la diferencia que media entre un chimpancé y un humano. El periodo transcurrido entre la pandemia de 1918 y la de 2009 suponen un 15 % de cambio en el genoma del virus: la diferencia genética entre una rata y un hombre. Estos cambios pueden ser derivas antigénicas menores (“drift”), que confieren una ventaja selectiva a las nuevas cepas de virus, con epidemias locales y mortalidad confinada a grupos de riesgo, o cambios antigénicos mayores (“shift”), responsables de las pandemias mundiales, con mortalidad extendida a todos los segmentos de población, al no haber una memoria inmunológica previa. La distribución geográfica del virus es tan previsible como peculiar: el origen de las nuevas cepas tiene lugar en Asia, y desde allí pueden ser diseminadas por todo el mundo mediante las aves migratorias. Cuando las aves migratorias contactan con aves de corral, el virus puede experimentar cambios genéticos y adquirir la capacidad de infectar mamíferos. Cuando un virus serológicamente nuevo afecta a la especie humana se produce una pandemia mundial, con morbilidad y mortalidad muy superiores a lo habitual y no limitada a grupos de riesgo (Tabla I). Sin embargo, incluso un cambio menor (deriva o *drift*) debe considerarse de riesgo para un lactante, dado que este no presenta inmunidad previa frente al virus. La primera pandemia documentada se remonta al siglo XVI, pero ya Hipócrates describió perfectamente la enfermedad. La pandemia más dramática de la historia contemporánea fue en 1918 (la gripe mal llamada “española”, dado que se originó en EE.UU.), por la aparición del virus H1N1, hoy habitual, pero en aquel momento nuevo, con una mortalidad de, al menos, 40 millones de personas, muy favorecida por el especial tropismo pulmonar del virus y el estado de postración en el que quedó la humanidad después de la primera guerra mundial. Otras pandemias de este siglo, menos importantes, debido en parte a una menor agresividad pul-

monar del virus, y en parte debido al uso de antibióticos para las complicaciones bacterianas y a la mejora de las condiciones socio-sanitarias generales, fueron en 1957-58 (“gripe asiática”) con el virus H2N2 (actualmente desaparecido), y 1968-69 (“gripe de Hong-Kong”), con el H3N2 (actualmente circulante). Otro ejemplo reciente y alarmante de cambio antigénico mayor sucedió en Hong Kong en 1997 con el virus H5N1, con un pequeño brote en humanos, con elevada mortalidad (6 de 18 casos), que se consiguió confinar. La pandemia más reciente, en 2009, por una variedad recombinante del H1N1, reemplazó a la variedad de H1N1 previamente circulante. La mortalidad asociada a una pandemia experimenta un brusco descenso en la edad media de los afectados. En la ocurrida en 2009, la edad media de las muertes asociadas al virus fue de 37 años, comparada con la edad media de una epidemia estacional (76 años, generalmente por casos debidos al H3N2). La experiencia indica que las pandemias aparecen a intervalos regulares, y en el futuro es previsible que se produzca a partir de la probable evolución de la llamada gripe aviar, causada por el citado virus A H5N1 y, menos frecuentemente, por los H7N7 y H9N2, aunque nadie puede asegurar cuándo se va a producir y qué virus va a ser el responsable. Esta enfermedad afecta a aves de granja y aves salvajes, pero también se han descrito casos en mamíferos y seres humanos (casi siempre por transmisión directa a partir del contacto con aves afectadas, aunque en algún caso se duda de una posible transmisión interhumana). Estos casos se caracterizan por su extraordinaria gravedad⁽⁴⁾ y elevada mortalidad (superior al 50 %). Por el momento, estos virus aún no han adquirido la capacidad de transmisión entre seres humanos (condición *sine qua non* para que se produzca una pandemia), para lo que precisan de un periodo de adaptación, que supone una derivación genética del nuevo virus aviar a través de múltiples infecciones que vayan acumulando mutaciones y recombinaciones genéticas del virus aviar con cepas humanas, fenómeno que se produce habitualmente en huésped porcino, dado que este puede ser infectado al mismo tiempo, tanto por virus humanos como aviares (al contener

ambos receptores de ácido siálico, el 2,3 tipo aviar y el 2,6 tipo humano), y que le permitan la propagación interindividual⁽⁵⁾. Los virus aviares pueden ser de baja y alta patogenicidad, que suele circunscribirse a los subtipos H5 y H7.

El virus B tiene mucha menos capacidad para los cambios antigénicos mayores, al no tener reservorio animal.

La complicada terminología que define las variantes del virus de la gripe se basa en las proteínas de superficie HA y NA, en la zona geográfica donde se ha aislado originalmente, y el número y año de aislamiento. La epidemia anual de gripe (gripe humana estacional) se presenta en países templados en otoño-invierno, entre noviembre y febrero; si bien, en España, diciembre y enero son los meses con más frecuencia de inicio del brote en los últimos años. La aparición de la pandemia de COVID-19, causada por el SARS-CoV-2, ha supuesto cambios importantes en esta estacionalidad: en la primera temporada pandémica 2019-2020, la epidemia de gripe se interrumpió bruscamente en marzo de 2020. En la 2020-2021, prácticamente no se registraron casos de gripe. En la 2021-2022, se ha producido un brote de gripe de intensidad baja y prácticamente exclusivo de virus A, coincidiendo con la disminución de la llamada sexta ola producida por la variante ómicron del SARS-CoV-2 y el levantamiento de todas las medidas no farmacológicas. Este brote ha tenido dos picos y se ha extendido hasta el verano, en un fenómeno no descrito previamente. En la estación 2022-2023 se han registrado dos ondas epidémicas muy claras, inicialmente por tipo A, y en el momento de redactar este artículo, casi en exclusiva, protagonizada por el tipo B. No queda claro en qué medida son las intervenciones farmacológicas las únicas responsables de estos cambios drásticos de estacionalidad en la gripe y otros virus respiratorios (VRS) o hasta qué punto intervienen fenómenos de interferencia viral. La estación gripal, en la que se describe circulación del virus, suele extenderse entre octubre y marzo en el hemisferio norte. En el hemisferio sur, el virus mantiene la circulación, mientras es verano en el norte. En los países tropicales, la distribución estacional no es tan clara, registrándose dos brotes anuales en algunas

regiones y un solo brote, coincidiendo con la estación de las lluvias, en otras. En una epidemia típica, los niños tienen una tasa de infección del 30-50 % y son más eficaces y prolongados transmisores que los adultos. La transmisión se produce a partir de la inhalación de gotas respiratorias portadoras del virus y provenientes de la tos, los estornudos y el habla de infectados en un radio de hasta 2 metros. Es probable que se disemine también por pequeñas partículas en aerosol, especialmente en locales cerrados. También puede transmitirse con el contacto directo con objetos recientemente contaminados por secreciones nasofaríngeas (fómites), pero este mecanismo es mucho menos eficiente que en otras virasis respiratorias (rinovirus)^(6,7). La transmisión es más efectiva a bajas temperaturas y en ambientes de poca humedad. La epidemia suele durar de 4 a 8 semanas, con un pico a las 2-3 semanas de su inicio. La circulación simultánea de 2 o 3 cepas de virus entre la comunidad puede comportar la prolongación de la estación gripal hasta 3 o más meses. La diseminación entre la comunidad es muy rápida. La epidemia suele afectar inicialmente a niños en edad escolar, diseminándose después a pre-escolares y adultos. El inicio de la epidemia de gripe es fácilmente reconocido por el aumento marcado, a veces explosivo, del absentismo escolar y laboral, la frecuentación a consultas de AP y servicios de urgencia primarios, domiciliarios y hospitalarios de todas las edades y la ocupación de tanatorios. En Pediatría, se observa un brusco y marcado aumento de la edad media de los niños visitados.

La epidemia anual se origina a partir de una o dos cepas predominantes. En la actualidad, los virus circulantes son el A H1N1 2009 y A H3N2, junto con el virus B, en cualquiera de sus 2 linajes (Victoria y Yamagata, aunque este linaje hace tiempo que no se aísla y se especula con una posible extinción del mismo, aún no confirmada). El predominio de una u otra cepa va variando anualmente.

Patogenia

Las proteínas de superficie confieren al virus su capacidad de propagación y destrucción celular. La respuesta inmunitaria es eficaz, pero de corta duración.

El virus de la gripe se replica en el epitelio columnar respiratorio. La neuraminidasa destruye la barrera mucosa y la hemaglutinina fija el virus al ácido siálico celular y por endocitosis vacúa su material genético RNA en el citoplasma infectado. El RNA penetra en el núcleo, se replica, vuelve al citoplasma, produce las nuevas proteínas, con ruptura del citoplasma, destrucción celular y reinicio del ciclo con nuevos virus. La replicación dura de 10 a 14 días y queda limitada al epitelio respiratorio. La destrucción celular a este nivel causa: descamación, pérdida de la función ciliar, de la producción de moco y favorece la sobreinfección bacteriana. El mecanismo inmune implicado en la infección primaria y en la protección contra reinfecciones implica distintas citoquinas, como el interferón y el factor de necrosis tumoral. La mayor respuesta humoral se induce frente a la hemaglutinina, y es fundamental en la neutralización del virus. Los anticuerpos contra la neuraminidasa son importantes en la prevención de las formas graves de la enfermedad y en reducir la transmisión. También se producen IgA (nasal) e IgG (traqueal) en la mucosa respiratoria infectada, pero la respuesta inmunitaria, muy eficaz, es de corta duración y, aunque los virus implicados tengan poca variabilidad genética, pueden producirse infecciones sintomáticas en la siguiente estación gripal, aunque es más frecuente que se produzcan cada 3-4 años en personas no vacunadas⁽⁸⁻¹⁶⁾.

Clínica

La gripe pediátrica cursa como: un cuadro catarral completo de inicio súbito, acompañado por fiebre alta y mayor sintomatología sistémica, pero en lactantes y preescolares es difícil de diferenciar de otras infecciones víricas respiratorias.

El periodo de incubación es de 48 a 72 horas. Este periodo corto, asociado a la gran cantidad de partículas virales infectivas que contienen las secreciones y a la pequeña cantidad necesaria para infectar a un contacto susceptible, explica la explosividad de las epidemias. Hasta un 30 % de infecciones pueden ser asintomáticas, pero estos casos también son transmisores. El cuadro clínico clásico es más reconocible en niños mayores de 5 años. Pese a que la gripe

pediátrica es más difícil de diagnosticar que en adultos, y que la enfermedad se confunde muchas veces con un resfriado común febril, la noción epidémica y ciertas características diferenciales, nos pueden ser de gran ayuda. La gripe suele tener un inicio súbito, con: fiebre alta, mialgias, dolores periorbitarios a la movilización lateral del globo ocular, artralgias, cefalea y escalofríos. El debut puede ser en forma de síndrome febril sin focalidad aparente, y hasta que aparece la sintomatología respiratoria, deberá hacerse en niños pequeños el diagnóstico diferencial con el riesgo de bacteriemia oculta. En el periodo neonatal, la gripe puede presentarse con sintomatología sugestiva de sepsis. Pese a que es creencia extendida que las infecciones por virus A son más graves que por B, se ha demostrado que no hay diferencias en la potencial gravedad de ambas infecciones⁽¹⁷⁾, salvo en ancianos. Los síntomas sistémicos son más acusados en la gripe A que en la B, en la que predomina la sintomatología respiratoria. La gripe B es más frecuente en mayores de 5 años. La sintomatología es más florida en la gripe por AH3 que por AH1. La sintomatología sistémica, generalmente superior a la producida por cualquier otro virus respiratorio (salvo el SARS-CoV-2), es producida por mediadores de la inflamación liberados por el epitelio respiratorio infectado (interleucina 6 e interferón alfa en fases iniciales, factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 8 en fases tardías). Pocas horas después aparece la sintomatología respiratoria, con: faringitis no exudativa, rinitis, obstrucción nasal y tos seca, irritativa, que interfiere con el descanso del niño. En niños pequeños, la gripe se puede presentar con un cuadro digestivo, con: fiebre, vómitos, diarrea y dolor abdominal, que será diagnosticado con toda probabilidad de gastroenteritis aguda. Este cuadro es más frecuente por H1N1 2009 que por H3N2. Va en contra del diagnóstico de gripe, la presencia de: *rash* permanente (aunque puede verse un exantema maculopapular leve y transitorio), conjuntivitis purulenta, adenopatías marcadas, exudado faríngeo y diarrea en niños de más de 3 años. La gripe se presenta, a veces, de forma atípica, de difícil diagnóstico, como un crup de moderado a intenso (AH3N2), más grave que el causado por parainfluenza, bronquioli-

tis, neumonía o como exacerbación de un asma bronquial. Raramente, puede causar parotiditis. La enfermedad dura de 2 a 5 días. A veces, se produce a los pocos días de haber cedido el cuadro febril, una recrudescencia o 2º ataque, conocido antiguamente como V ("uve") gripal, no necesariamente asociado, pero sí sospechoso de sobreinfección bacteriana. La tos residual, con disfunción de las vías aéreas inferiores, y un estado de fatiga y, a veces, de anorexia y depresión, especialmente en adolescentes, pueden durar semanas⁽¹⁸⁾.

Complicaciones

Son frecuentes y generalmente leves. La otitis media es la más habitual, pero la neumonía es la principal causa de hospitalización en un niño con gripe, afectando generalmente a menores de 5 años.

Hay que sospechar sobreinfección bacteriana si la fiebre dura más de 5 días o si reaparece después de un intervalo libre. Las sobreinfecciones son frecuentes, pero generalmente de escasa gravedad: otitis media aguda (10-50 %), sinusitis y neumonía en menores de 5 años. La neumonía es especialmente frecuente en niños menores de 2 años que asisten a guardería. Suele ser por sobreinfección bacteriana (especialmente por neumococo, raramente por estafilococo). La neumonía vírica es más frecuente en adultos y tiene peor pronóstico. El síndrome de Reye es una rara complicación asociada a la gripe y a la varicela, especialmente con la ingesta previa de ácido acetilsalicílico (AAS). Consiste en una encefalopatía grave acompañada de degeneración grasa del hígado. Hay que sospechar su presencia (en la actualidad excepcional) en un niño con gripe que presente vómitos incoercibles o anomalías de la conducta. La miositis es más frecuentemente producida por el virus B. Aparece a los 5-7 días del inicio y se manifiesta inicialmente con debilidad, seguida de intenso dolor especialmente en las piernas (gastrocnemio y sóleo). El virus A puede causar una forma tan intensa que ocasione rabdomiolisis seguida de mioglobinuria masiva con insuficiencia renal aguda. La neumonía vírica afecta más a adultos y es menos frecuente que la sobreinfección bacteriana, favorecida por la destrucción

del epitelio. Esta sobreinfección puede ser por: neumococo, *Haemophilus*, estafilococo o *Streptococcus pyogenes*. Las relaciones entre gripe y neumococo ya se establecieron en la pandemia de 1918 y se han vuelto a estudiar detalladamente en la más reciente de 2009. El virus de la gripe altera los mecanismos de inmunidad innata y lesiona la barrera epitelial pulmonar, favoreciendo la sobreinfección. Nefritis, miocarditis, encefalitis, mielitis transversa y síndrome de Guillain-Barré son complicaciones muy raras. La incidencia de encefalitis parece haber aumentado recientemente en Japón y en EE.UU. El shock tóxico es excepcional y causado por el virus B. La gripe puede ser muy grave en niños con enfermedades neuromusculares que afecten a los músculos accesorios de la respiración. Los niños inmunodeficientes o que reciben quimioterapia transmiten el virus durante largos periodos. Se han descrito casos de muerte súbita del lactante asociados a gripe^(1,2,18).

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica en periodo epidémico. Los exámenes complementarios son inespecíficos. Los test de diagnóstico rápido deberían estar al alcance del pediatra de AP.

En Atención Primaria sigue siendo fundamentalmente clínico. La asociación de fiebre y tos en un adulto (actual definición de la OMS de “enfermedad similar a la gripe”: ILI, por sus siglas en inglés, *Influenza-Like Illness*) tiene un alto valor predictivo en época epidémica en adultos, pero su utilidad es mucho menor en ancianos y niños menores de 6 años. El hemograma es totalmente inespecífico, observándose frecuentemente leucopenia, así como la radiología, que presenta atelectasias o infiltrados en un 10 % de niños. La demostración de la presencia del virus de la gripe es suficiente para el diagnóstico, dado que no hay estado de portador. Los test de diagnóstico rápido (TDR) de influenza y otros virus respiratorios, fundamentalmente el VRS, han ganado mucho terreno en los últimos años en los servicios de urgencia hospitalarios, y están afectando sensiblemente las pautas de manejo del niño pequeño con síndrome febril sin focalidad apa-

rente, con una potencial reducción del uso de otras técnicas diagnósticas más agresivas y de la prescripción empírica de antibióticos. Las características de estos test de diagnóstico viral rápido varían ampliamente, con sensibilidades del 57-90 % (que dependen fundamentalmente de una correcta recogida de la muestra) y especificidades entre el 65-99 %. La sensibilidad es mayor para el virus A y a menor edad del niño (por mayor carga viral). Los modernos test inmunocromatográficos detectan el virus de la influenza en menos de 15 minutos, a partir de una muestra obtenida por escobillado nasofaríngeo. Algunos kits pueden detectar ambos virus, A y B, y existen combinados para la detección de otros virus respiratorios (VRS, adenovirus, SARS-CoV-2) e incluso para bocavirus, metaneumovirus y *Mycoplasma pneumoniae*. Existen test rápidos de inmunofluorescencia, que ofrecen mayor sensibilidad que la inmunocromatografía, aunque precisan de un lector automatizado. También se dispone en formato POC (por sus siglas en inglés, *Point of care*/punto de atención al paciente), de diagnóstico molecular por amplificación isotérmica, que aumenta la sensibilidad hasta valores comparables a la PCR, con un coste muy inferior y mucha más rapidez (15 minutos), pudiendo recogerse la muestra por escobillado nasal, más cómodo que el nasofaríngeo. El diagnóstico molecular rápido POC se ha extendido recientemente hasta el VRS^(19,20).

En la primera temporada pandémica 2020-2021, los TDR se han incorporado a las consultas de AP de Cataluña y en algunas zonas de Castilla. Recientemente, también Canarias. Se está estudiando su incorporación a la nueva cartera de servicios común del SNS. Consideramos que estas pruebas son imprescindibles y se ha demostrado que reducen las reconsultas y la utilización de antibióticos⁽²¹⁾.

Diagnóstico diferencial

La gripe debe diferenciarse de otras virasis respiratorias de vías altas y en su fase inicial puede presentarse como un síndrome febril sin focalidad aparente.

- Con el resfriado común febril: la gripe da más afectación sistémica,

especialmente la causada por el virus A. La fiebre de la gripe suele presentarse antes de la sintomatología catarral, y en el resfriado suele ser al revés. La diferenciación entre gripe y resfriado es más fácil a mayor edad del niño.

- Con la faringitis vírica: en la gripe hay más afectación sistémica y la sintomatología respiratoria es más florida.
- Con el síndrome febril sin focalidad aparente: el inicio súbito de la gripe comporta que, en muchas ocasiones, el niño sea visitado por fiebre antes de la aparición de cualquier sintomatología. La gripe es causa común de evaluación agresiva del lactante febril sin foco en un servicio de urgencias. La presencia de gripe reduce mucho la probabilidad de enfermedad bacteriana grave asociada, por lo que un test rápido positivo para gripe es motivo para no practicar dicha evaluación. En periodo epidémico, cualquier síndrome febril inicial es sospechoso de gripe^(1,2,18).
- Con el SARS CoV-2: son enfermedades totalmente indistinguibles por la clínica, por lo que solo podrán etiquetarse con pruebas diagnósticas específicas, idealmente en formatos combinados a partir de una sola muestra. Las nuevas variantes de este virus (ómicron) han ido estrechando la similitud diagnóstica con otras virasis respiratorias en comparación con la variante primigenia de Wuhan.

Prevención

La vacunación anual de los grupos de riesgo es la mejor estrategia para reducir la morbilidad de la gripe. A la clásica recomendación de vacunar a los niños con enfermedades crónicas, se añade actualmente la vacunación de niños sanos a partir de los 6 meses y hasta los 5 años.

La vacunación, en los meses de octubre y noviembre, de los grupos de riesgo disminuye significativamente la tasa de ataque y las complicaciones. Si el niño no se ha vacunado en el periodo recomendado, debe vacunarse antes de que termine la estación gripal (31 de marzo). La vacuna inactivada de la gripe clásicamente ha sido trivalente,

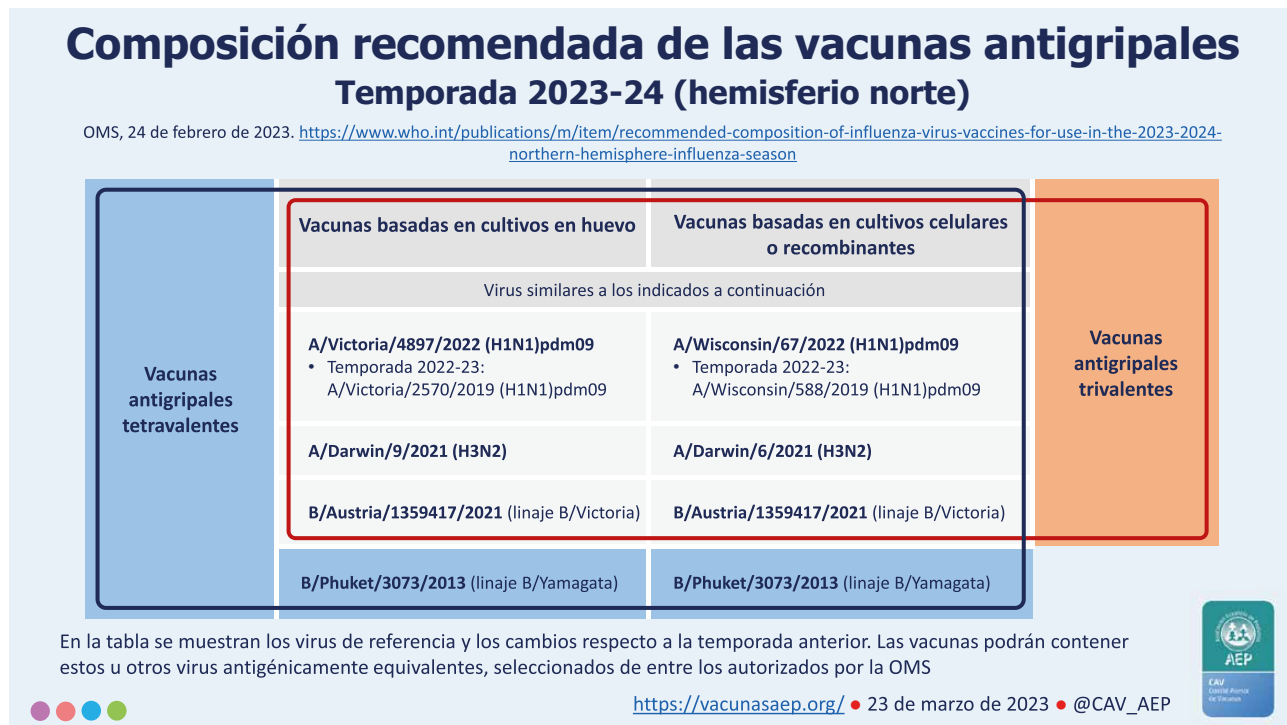


Figura 1. Composición de las vacunas antigripales para la temporada 2023-2024, según recomendaciones de la OMS para el hemisferio norte. Fuente: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría.

conteniendo 2 subtipos del serotipo A (actualmente H1N1 2009 y H3N2) y una cepa (linaje) del serotipo B. Actualmente, se dispone de una vacuna inactivada tetravalente, que añade los 2 linajes del virus B (Victoria y Yamagata, basados en diferencias de la HA, que emergieron en 1990 y que cocirculan desde 2004), recomendada a partir de los 6 meses, y de una vacuna atenuada tetravalente de virus vivos y atenuados, sensibles a la temperatura y adaptados al frío, de mayor eficacia, probablemente mayor efectividad y mayor capacidad de protección heterotípica y de grupo, al simular la infección natural y producir una respuesta no únicamente de anticuerpos séricos, sino también de Ig A en mucosas y estimulación de la inmunidad celular, autorizada entre los 2 y los 18 años, pero que no puede administrarse a pacientes con asma grave ni a inmunodeprimidos⁽²²⁾. Las vacunas adyuvadas con emulsiones de aceite en agua, a base de escualeno (MF59 y AS03), que ofrecen mejores respuestas inmunitarias en adultos, no están todavía autorizadas en edad pediátrica (lo fueron excepcionalmente en la pandemia 2009), pese a que se dispone de ensayos clínicos que muestran su eficacia y seguridad⁽²³⁾.

La composición de la vacuna es recomendada bianualmente por la OMS (en febrero en el hemisferio norte y en septiembre en el sur), basándose en la prevalencia de aislamientos recibidos en todo el mundo en los laboratorios de referencia. La recomendación se hace en febrero para el hemisferio norte (estación gripal de octubre-marzo) y en septiembre para el hemisferio sur (estación gripal de mayo-octubre). Para la campaña 2022-2023, la composición recomendada para las vacunas cultivadas en huevo embrionado, inactivadas o atenuadas se puede ver en la figura 1. En la figura 2 se pueden ver las vacunas autorizadas para uso pediátrico en la temporada 2022-2023.

La eficacia de la vacuna, que depende fundamentalmente de la concordancia (*matching*) entre los virus previstos y los realmente circulantes, oscila entre el 70-80 %, aunque es menor en niños, especialmente en menores de 2 años. La previsión de circulación de virus B tiene un error del 50 %, lo que pretende solucionarse con las vacunas tetravalentes. Teniendo en cuenta que el 25 % de mortalidad depende del virus B, este es un avance muy importante.

El concepto “grupos de riesgo” se ha ido ampliando a medida que se ha

ido reconociendo el impacto real de la enfermedad en colectivos en los que anteriormente la gripe se consideraba benigna. Una equivocada percepción de que la gripe es una enfermedad benigna, comporta que solo una pequeña fracción de los pacientes de riesgo sean vacunados (menos del 40 % en las comunicaciones más exitosas). El colectivo pediátrico que más frecuentemente recibe la vacuna inactivada es el de niños asmáticos. Debe vacunarse también a niños que viven en instituciones, cardiopatas, nefrópatas, diabéticos (y otras enfermedades metabólicas), inmunodeficientes primarios o secundarios (incluyendo HIV), en tratamiento crónico con salicilatos y prematuros de menos de 32 semanas que tengan entre 6 meses y 2 años. El Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la Asociación Española de Pediatría (AEP) introduce en 2022, la recomendación de vacunar a todos los niños entre 6 meses y 5 años, recomendación ya recogida por el CISNS a partir de la temporada 2023-2024. También debe recomendarse la vacunación a mujeres gestantes (en cualquier momento de la gestación, ya que la vacuna inactivada no tiene riesgo alguno de teratogenicidad) durante la estación gripal (octubre-marzo), dado

Tabla II. Dosificación de la vacuna de la gripe inactivada

- 6 meses a 8 años: 0,50 ml y repetir al mes el primer año de vacunación
- A partir de 9 años: 0,50 ml en dosis única

que la gripe es potencialmente más grave durante el embarazo y de que la gestante vacunada de la gripe protege indirectamente al bebé durante los 6 primeros meses de vida. También debe vacunarse a los contactos domiciliarios o cuidadores de personas de alto riesgo. Se discute si debe incluirse en este grupo a niños con otitis media aguda de repetición, con el fin de reducir al máximo la utilización de antibióticos. El virus de la gripe produce toxicidad ciliar y disfunción de trompa de Eustaquio. En algunos estudios se ha demostrado que la vacuna produce una disminución significativa de episodios de otitis, especialmente en niños asistentes a guardería. Otros trabajos no han mostrado este beneficio. La Academia Americana de Pediatría recomienda vacunar a todos los niños sanos entre 6 meses y 18 años, y la vacuna ya es sistemática en Reino Unido, EE.UU., México y Canadá. Son especialmente relevantes los resultados

en Reino Unido, en el que se demuestra que la vacunación infantil reduce significativamente el impacto de la enfermedad en adultos. Esta recomendación debería seguirse especialmente en niños menores de 2 años escolarizados, dado que la tasa de complicaciones y fundamentalmente de hospitalización por neumonía en estos niños es la más alta después del grupo de mayores de 65 años.

Hay que recordar que el niño primovacunado está desprotegido durante 6 semanas, y el niño revacunado anualmente, durante 2 semanas, pero la vacuna atenuada ofrece protección casi inmediata. La pauta de vacunación según la edad se expone en la tabla II.

La vacuna es bien tolerada, pero hasta en un 30 % de los casos aparecen síntomas locales leves y en menos de un 5 % síntomas generales (fiebre, mialgias, malestar). Las reacciones graves neurológicas o de hipersensibilidad son excepcionales. La vacuna puede administrarse con normalidad a niños con alergia anafiláctica al huevo, con las precauciones habituales de cualquier acto vacunal⁽²⁴⁾.

El CAV publica cada año las recomendaciones de vacunación antigripal, previamente al inicio de la temporada (vacunasaep.org).

Las actuales vacunas de la gripe tienen diferentes problemas que limitan su efectividad:

- Compuestas a partir de una prevención.
- Protección limitada homotípica.
- Tiempo de producción.
- Cambios antigénicos en el proceso de cultivo en huevo (existen ya vacunas celulares, pero no están autorizadas en menores de 2 años).

Se están investigando distintas líneas para nuevas estrategias preventivas de la gripe que ofrezcan una mejora de la efectividad de las actuales, en diferentes estadios de desarrollo clínico:

- Anticuerpos monoclonales (inmunidad pasiva): el CR6261 confiere protección heterotípica frente a los subtipos de gripe H1, H2, H5, H6, H8 y H9.
- Vacunas con nuevos adyuvantes más inmunógenos que los actuales.
- Vacunas basadas en el tallo de la hemaglutinina, mucho más conservado que la cabeza (base de las actuales vacunas) y, por tanto, menos expuesto a cambios antigénicos.
- Vacunas basadas en la proteína M2 (más conservada que HA y NA), con ectodominio idéntico para H1, H3, H5 y H7.

Vacunas antigripales de uso pediátrico España, temporada 2023-2024



Vacunas disponibles	Cepas virales	Tipo de vacuna	Edad	Posología	Vía
Flucelvax Tetra (Seqirus)	Tetravalente (cultivo celular)	Inactivada	≥2 años	0,5 ml	IM
Fluarix Tetra (GSK)	Tetravalente (cultivo en huevo)	Inactivada	≥6 meses	0,5 ml	IM
Influvac Tetra (Mylan)	Tetravalente (cultivo en huevo)	Inactivada	≥6 meses	0,5 ml	IM / SC
Vaxigrip Tetra (Sanofi)	Tetravalente (cultivo en huevo)	Inactivada	≥6 meses	0,5 ml	IM / SC
Fluenz Tetra (AstraZeneca)	Tetravalente (cultivo en huevo)	Atenuada	2-17 años	0,2 ml (0,1 ml en cada fosa nasal)	Intranasal

<https://vacunasaep.org/profesionales/fichas-tecnicas-vacunas/> • @CAV_AEP • v.1, marzo 2023

Figura 2. Vacunas antigripales de uso pediátrico para la temporada 2023-2024. Fuente: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría

- Vacunas basadas en la nucleoproteína, que es el principal determinante antigénico, aunque menos inmunógeno que la HA, pero que tiene un 90 % de concordancia antigénica en todos los subtipos. La nucleoproteína es la que detecta el test de diagnóstico rápido de gripe por inmunocromatografía o inmunofluorescencia.
- Vacunas multivalentes: compuestas por todas las proteínas estructurales del virus de la gripe: HA, NA, M1, M2 y NP.
- Vacunas a base de VLP (por sus siglas en inglés, *Virus-Like Particles*): no contienen material antigénico y son estructuras esféricas que simulan la morfología del virus, “engañando” al sistema inmunitario y que cargan en la superficie de la esfera todas las proteínas inmunógenas, con lo que son mucho más accesibles al sistema inmunitario que en el virus salvaje, en el que algunas proteínas quedan ocultas por otras. Las vacunas basadas en VLP son bien conocidas por ser las vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH).
- Vacunas basadas en ARMm: codifican la HA de los 20 subtipos conocidos envuelta en cubierta nanolipídica.

También se están desarrollando nuevas formas de administración, como las vacunas en parche, que están en fase I de ensayo clínico en humanos, permiten la autoadministración, son muy bien aceptadas por el receptor, y pueden ser transportadas y almacenadas a temperatura ambiente antes de su uso.

Es evidente que las actuales vacunas de la gripe son mejorables en efectividad para evitar la infección, pero su impacto en reducción de la hospitalización y mortalidad es formidable; por lo que, mientras no dispongamos de mejores alternativas, todos los sanitarios debemos fomentar enfáticamente su uso generalizado.

Tratamiento

El tratamiento de la gripe se basa en medidas de sostén. Los inhibidores de la neuraminidasa ofrecen un beneficio contrastado en pacientes de riesgo.

El tratamiento de la gripe es fundamentalmente sintomático. La administración de paracetamol o ibuprofeno es útil para controlar la sintomatología sistémica. El uso de ácido acetilsalicílico (AAS) debe evitarse, ya que su asociación con el síndrome de Reye es incontrovertible. El reposo es casi imprescindible, especialmente en escolares y adolescentes, que habitualmente definen su estado como de “mareo”. El niño debe ingerir abundante líquido. Los antibióticos están contraindicados. Solo son útiles si se sospecha o detecta sobreinfección. Deberán cubrir adecuadamente: neumococo y *Haemophilus influenzae*. Las adamantanas (amantadina y rimantadina) inhiben la proteína M2 del virus de la gripe, que facilita la fusión entre las membranas viral y celular y la penetración del RNA viral en el huésped. Solo son eficaces contra el virus A. No han estado nunca evaluadas en poblaciones de riesgo elevado. Su uso rutinario es responsable de la aparición de mutantes del virus gripal resistentes hasta en un 30-50 % de los pacientes tratados, especialmente en la población pediátrica; además, estos virus son transmisibles y patógenos. Los virus estacionales actualmente circulantes son resistentes a estos fármacos, por lo que no deben utilizarse. Los inhibidores de la neuraminidasa, zanamivir y oseltamivir, inhiben la liberación de nuevos viriones de las células infectadas e impiden la propagación del virus. Estos fármacos, administrados en las primeras 48 horas de la enfermedad, han mostrado una modesta, pero significativa eficacia en la reducción del periodo sintomático (media de 36 horas), de la tasa de otitis media asociada a gripe (reducción del 44 %) y del retorno a la actividad normal. En pacientes de riesgo, reducen ligeramente la incidencia de neumonía y la tasa de ingreso. El oseltamivir se administra por vía oral, a 2 mg/kg/dosis, dos veces al día durante 5 días (máximo 75 mg al día). Hay presentación en cápsulas y en suspensión. Dados los problemas de suministro de la suspensión que se han presentado las últimas temporadas, debe conocerse que las cápsulas pueden administrarse diluyendo su contenido en cualquier líquido azucarado. Es sensiblemente más activo frente a la gripe A que frente a la B⁽²⁵⁾. Su uso está aceptado a partir del mes

de vida. Sin embargo, su utilización en cuadros respiratorios de origen no gripal parece inducir a la aparición de resistencias del virus influenza. La resistencia es más frecuente en inmunodepresiones graves, que condicionan periodos de eliminación del virus mucho más prolongados. Afortunadamente, los nuevos virus H1N1, surgidos tras la pandemia de 2009, son casi universalmente sensibles al oseltamivir, mientras que los virus H1N1 aislados en la estación previa de 2008 eran universalmente resistentes, al ser portadores de la mutación H274Y⁽²⁶⁾. Los CDC han incluido a los menores de 2 años como grupo de riesgo a considerar en el tratamiento antiviral con oseltamivir en gripe confirmada, aunque esta recomendación tiene poco seguimiento en la práctica. Recientemente, se ha comercializado el baloxavir marboxil, inhibidor de la endonucleasa, lo que interfiere con la transcripción de RNA y bloquea la replicación viral. Es activo frente al virus A y B y se ha autorizado para mayores de 12 años. Se administra en dosis única. Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) publican cada año actualización de las recomendaciones de uso de antivirales en la gripe (cdc.gov/flu/professionals/antivirals/).

Quimioprofilaxis

El zanamivir y oseltamivir^(27,28) se han estudiado con éxito (80-90 % de prevención en la profilaxis postexposición) en esta indicación, pero hay poca experiencia pediátrica. La profilaxis estaría indicada: en pacientes de riesgo no vacunados o vacunados cuando ya el virus gripal ha empezado a circular, si la vacuna está contraindicada, en contactos estrechos no vacunados de un niño de alto riesgo y en pacientes inmunodeprimidos, en los que la vacuna puede producir respuestas insuficientes. La profilaxis postexposición a un enfermo con gripe con oseltamivir debe hacerse a 2 mg/kg en dosis única, con un máximo de 75 mg al día durante 10 días. Con zanamivir la profilaxis está autorizada a partir de los 5 años (2 inhalaciones una vez al día durante 10 días). En preexposición se recomienda mantenerla hasta que la actividad del virus empieza a decaer.

Función del pediatra de Atención Primaria

El pediatra de AP tiene que promover la utilización de los test diagnósticos rápidos para gripe y otras virasis respiratorias y tiene que ser un entusiasta defensor de la vacunación pediátrica universal, dando también ejemplo con su propia vacunación anual.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

- 1.*** Havers FP, Campbell AJP. Influenza viruses. En: Kliegman R, St. Geme III JW. Nelson textbook of pediatrics. 21ª ed. Elsevier. Philadelphia; 2020. p. 1727-32.
- 2.*** Dawood FS, Rao S. Influenza viruses. En: Long SS, Prober ChG, Fischer M. Kimberlin DW. Principles and practice of Pediatric infectious diseases. 6ª ed. Elsevier. Philadelphia; 2023. p. 1205-12.
3. Hayden FG, Palese P. Influenza virus. En: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. Clinical virology. ASM Press. Washington; 2009. p. 943-76.
4. Yu H, Cowling BJ, Feng L, Lau EHY, Liao Q, Tsang TK, et al. Human infection with avian influenza A H7N9 virus: an assessment of clinical severity. *Lancet*. 2013; 382: 138-45.
5. Vajo Z, Kosa L, Szilvasy I, Paulini Z, Bartha K, Visontay I, et al. Safety and immunogenicity of a pre-pandemic influenza A (H5N1) vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27: 1052-6.
6. Brankston G, Gitterman L, Hiriji Z. Transmission of influenza A in human beings. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7: 257-65.
7. Muberaka S, Lowen AC, Steel J. Transmission of influenza virus via aerosols and fomites in the guinea pig model. *J Infect Dis*. 2009; 199: 858-65.
8. Sanz-Esquerro JJ, De La Luna S, Ortin J. Individual expression of the influenza virus PA protein induces degradation of coexpressed proteins. *J Virol*. 1995; 69: 2420-6.
9. Hinshaw VS, Olsen CW, Dybdahl-Sissoko N, Evans D. Apoptosis: a mechanism of cell killing by influenza A and B viruses. *J Virol*. 1994; 68: 3667-73.
10. Mori I, Komatsu T, Takeuchi K, Nakakuki K, Sudo M, Kimura Y. In vivo induction of apoptosis by influenza virus. *J Gen Virol*. 1995; 76: 2869-73.
11. Takizawa T, Fukuda R, Miyawaki T, Ohashi K, Nakanishi Y. Activation of the apoptotic Fas antigen-encoding gene upon influenza virus infection involving spontaneously produced beta-interferon. *Virology*. 1995; 209: 288-96.
12. Larson HE, Parry RP, Tyrrell DAJ. Impaired polymorphonuclear leucocyte chemotaxis after influenza virus infection. *Br J Dis Chest*. 1998; 74: 56-62.
13. Roberts NJ, Steighigel RT. Effect of in vitro virus infection on response of human monocytes and lymphocytes to mitogen stimulation. *J Immunol*. 1978; 121: 1052-8.
14. Cooper JA Jr, Carcelen R, Culbreth R. Effects of influenza A nucleoprotein on polymorphonuclear neutrophil function. *J Infect Dis*. 1996; 173: 279-84.
15. Cooper JA Jr, Culbreth RR. Characterization of a neutrophil inhibitor peptide harvested from human bronchiolar lavage: homology to influenza A nucleoprotein. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1996; 15: 207-15.
16. Abramson JS, Wheeler JG, Parce JW, Rowe MJ, Lyles DS, Seeds M, et al. Suppression of endocytosis in neutrophils by influenza A virus in vitro. *J Infect Dis*. 1986; 154: 456-63.
- 17.** Mattila JM, Vuorinen T, Heikkinen T. Comparative severity of influenza A and B infections in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39: 489-93.
18. Mc Cullers. Influenza viruses. En: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan ShL, Steinbach WJ, Hotez PJ. Feigin and Cherry's Textbook of pediatric infectious diseases. 8ª ed. Elsevier. Philadelphia; 2018. p. 1729-45.
- 19.** Landry ML. Diagnostic tests for influenza infection. *Curr Opin Pediatr*. 2011; 23: 91-7.
20. Ginocchio CC, McAdam AJ. Current best practices for respiratory virus testing. *J Clin Microbiol*. 2011; 49: S44-8.
- 21.*** van Esso DL, Valente AM, Vilà M, Casanovas JM, de Quixano M, Rodrigo C, et al. Rapid Influenza Testing in Infants and Children Younger than 6 Years in Primary Care: Impact on Antibiotic Treatment and Use of Health Services. *Pediatr Infect Dis J*. 2019; 38: e187-e9.
22. Belse RB, Mendelman PM, Trenor J. The efficacy of live, attenuated, cold adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med*. 1998; 338: 1405.
23. Vesikari T, Knuf M, Wutzler P, Karvonen A, Kieninger-Baum D, Schmitt H-J, et al. Oil-in-water emulsion adjuvant with influenza vaccine in young children. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1406-16.
24. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT. Update on influenza vaccination of egg allergic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013; 111: 301-2.
25. Sato M, Saito R, Sato I, Tanabe N, Shobugawa Y, Sasaki A, et al. Effectiveness of oseltamivir treatment among children with influenza A or B virus infections during successive winters in Niigata City, Japan. *Tokoku J Exp Med*. 2008; 214: 113-20.
26. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File ThM, Gravenstein S, Hayden FG, et al. Seasonal influenza in adults and children: diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management. *Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis*. 2009; 48: 1003-32.
- 27.** Moodley A, Bradley JS, Kimberlin DW. Antiviral treatment of childhood influenza: an update. *Curr Opin Pediatr*. 2018; 30: 438-47.
28. Okoli GN, Otete HE, Beck CR, Nguyen Van-Tamm JS. Use of neuraminidase inhibitors for rapid containment of influenza: a systematic review and metaanalysis of individual and household transmission studies. *PLoS One*. 2014; 9: e113633.

Bibliografía recomendada

- de la Flor J, Bernárdez S. La gripe: del conocimiento al convencimiento. Ergon. Madrid. 2018. Monografía orientada al médico de Atención Primaria.
- Rotrosen ET, Neuzil KM. Influenza: a global perspective. *Pediatric Clin N AM*. 2017; 64: 911-36. Revisión sintética de la enfermedad.

Caso clínico

Acude a la consulta a finales de verano, un niño de 3 años que va a iniciar su escolarización. Tiene antecedentes de bronquitis obstructivas de repetición en el anterior periodo invernal, que requirieron de medicación antiinflamatoria (budesonida, montelukast), correctamente inmunizado con las vacunas del calendario vigente en su comunidad autónoma. No había recibido previamente vacuna antigripal. El examen físico es normal.



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Gripe: puesta al día

25. Con referencia a los virus de la gripe, solo una de las siguientes afirmaciones es CORRECTA:

- El virus C causa epidemias anuales.
- El virus B no tiene reservorio animal.
- El virus B se presenta anualmente.
- La influenza A tiene mayor sintomatología respiratoria que la B.
- El virus A se presenta de manera esporádica.

26. Uno de los siguientes signos NO es característico de la gripe:

- Fiebre alta.
- Mialgias.
- Tos seca.
- Conjuntivitis purulenta.
- Hiperemia faríngea.

27. La complicación MÁS FRECUENTE de la gripe pediátrica es:

- Neumonía vírica.
- Neumonía bacteriana.
- Otitis media aguda.
- Síndrome de Guillain-Barré.
- Miositis.

28. El virus de la gripe aviar, posible causante de una futura pandemia ES UN VIRUS:

- A H1N1.
- A H3N2.
- B.
- A H5N1.
- C.

29. Con relación a la vacuna antigripal de virus vivos atenuados, una de las siguientes afirmaciones es CORRECTA:

- Está incluida en el calendario oficial de vacunaciones sistemáticas en todas las CCAA.
- No puede administrarse en pacientes alérgicos al huevo.
- Es una vacuna indicada en niños asmáticos graves.
- Se administra por vía intranasal.
- Puede administrarse a partir de los 6 meses.

Caso clínico

30. La VACUNACIÓN de la gripe en este niño:

- Está contraindicada por el antecedente de sibilancias de repetición.
- Está contraindicada por la edad del niño.

- Está especialmente indicada por ser un niño de riesgo.
- Está recomendada por el Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la Asociación Española de Pediatría (AEP).
- c y d son correctas.

31. En caso de VACUNAR de la gripe a este paciente:

- Deberá administrarse una dosis de 0,25 ml o 0,50 ml.
- Deberán administrarse 2 dosis de 0,25 ml o 0,50 ml.
- Deberán administrarse 2 dosis de 0,50 ml.
- Deberá administrarse una dosis de 0,50 ml.
- Ninguna de las anteriores es correcta.

32. La vacuna que utilizaremos PREFERENTEMENTE en este paciente deberá ser:

- Inactivada trivalente de virus enteros.
- Inactivada trivalente de virus fraccionados.
- Inactivada trivalente de subunidades proteicas.
- Inactivada tetravalente.
- Es indiferente.

Exantemas virales

J. Pellegrini Belinchón*, G. García Ron**

*Centro de Salud de Pizarrales. Salamanca

**Centro de Salud La Rivota. Alcorcón. Madrid



Resumen

El exantema se puede definir como una erupción cutánea y se designa y clasifica por sus características morfológicas y evolutivas. Es un signo que constituye un motivo frecuente de alarma y, por lo tanto, de consulta en Pediatría de Atención Primaria.

Los exantemas, en muchos casos, son clínicamente indistinguibles y serán los signos y síntomas acompañantes, asociados a las características de la erupción cutánea, y una adecuada historia clínica con anamnesis detallada, los factores que determinen la sospecha de la etiología de la enfermedad vírica exantemática. En otras ocasiones, el mismo exantema es tan característico que puede llevar a un diagnóstico de seguridad con la observación de la piel.

Dada la limitación de espacio, no es posible tratar de forma exhaustiva toda la variedad de exantemas que pueden presentar los niños; por lo tanto, la finalidad de este artículo sobre enfermedades exantemáticas producidas por virus en la infancia es proporcionar al pediatra una metodología útil para poder enfocar de forma práctica una sospecha diagnóstica ante un niño que presenta un exantema.

Abstract

Exanthema can be defined as a skin eruption and it is designated and classified according to its morphological and evolutionary characteristics. It is frequently an alarming sign and therefore a reason for consultation in Primary Care paediatrics.

Rashes, in many cases, are clinically indistinguishable and the accompanying signs and symptoms, associated with the characteristics of the skin rash, along with an adequate detailed clinical history, will be the factors to determine the suspicion of the etiology of the viral skin disease. On other occasions, the same rash is so characteristic that simple observation of the skin can lead to a reliable diagnosis.

Due to the word limit, it is not possible to exhaustively describe all the variety of exanthemas that can present in childhood. Therefore, the purpose of this article on exanthematic diseases caused by viruses in childhood is to provide the paediatrician with a useful methodology to approach a diagnostic suspicion in a practical way when faced with a child who presents a rash.

Palabras clave: Exantema; Erupción; Enfermedad exantemática; Diagnóstico diferencial; Virus.

Key words: Exanthema; Rash; Exanthematic diseases; Differential diagnosis; Virus.

OBJETIVOS

- Conocer las enfermedades exantemáticas de origen vírico en la edad infanto-juvenil.
- Aprender a diferenciar los exantemas según su morfología y evolución.
- Establecer criterios de sospecha para realizar un diagnóstico clínico de las enfermedades exantemáticas causadas por virus.
- Desarrollar la capacidad para integrar las características del exantema vírico con los antecedentes epidemiológicos, empleando una anamnesis detallada, los signos y síntomas clínicos y los hallazgos exploratorios para realizar un diagnóstico diferencial.

Introducción

La piel, como órgano más extenso del cuerpo humano, se caracteriza por su visibilidad y una gran capacidad de reacción ante estímulos locales o generales, lo que en muchos casos puede facilitar el abordaje diagnóstico.

La piel, como órgano más extenso del cuerpo humano, se caracteriza por su visibilidad y una gran capacidad de reacción ante estímulos locales o generales, lo que en muchos casos puede facilitar el diagnóstico o abordaje de enfermedades, tanto infecciosas como de otra etiología, en las que se ve involucrada⁽¹⁾.

El exantema, que se define en el diccionario terminológico de ciencias médicas, como una erupción cutánea, se designa y clasifica por sus características morfológicas y evolutivas. Es un signo que constituye un motivo frecuente de alarma y, por lo tanto, de consulta en Pediatría de Atención Primaria.

Aunque no se conocen todos los mecanismos capaces de producir las lesiones cutáneas, se aceptan distintos procesos desencadenantes, como el daño directo por los organismos patógenos (virus o bacterias), por sus toxinas o por la respuesta inmune del organismo al agente agresor. Así, hay casos en que es posible detectar el virus en la piel o en

las lesiones, como en el caso de la varicela, o bien los anticuerpos circulantes son los causantes del exantema y no es posible detectar el virus o bacteria en la piel, como sería el caso de la escarlatina. Se conocen numerosos agentes infecciosos, toxinas, medicamentos o enfermedades inflamatorias como responsables de exantemas en la infancia^(2,3).

El presente artículo trata de enfermedades víricas que producen exantemas. Estos, en muchos casos, son clínicamente indistinguibles con la mera visualización y serán los signos y síntomas acompañantes, asociados a las características de la erupción cutánea, los que determinen la sospecha de la etiología de la enfermedad exantemática. Otras veces, por el contrario, el examen de la piel es tan característico que pueden llevar a un diagnóstico clínico cabal con la observación de la piel, como en el caso de la varicela o el herpes zóster, las manchas de Koplik en el sarampión (patognomónicas) o la presencia de la mancha heráldica en una pitiriasis rosada.

Desde un punto de vista práctico, el pediatra que ve a un niño con un exantema deberá valorar, en primer lugar, si se trata de una enfermedad grave que requiere una atención urgente o si puede esperar y establecer el diagnóstico clínico de sospecha o etiológico cuando el cuadro lo requiera. Es importante recordar que los exantemas, en muchas ocasiones, proporcionan información relevante acerca de la enfermedad causal, si se realiza una historia clínica y una exploración física detallada⁽³⁾.

El hecho de que en la edad infantil se dan con más frecuencia enfermedades exantemáticas de origen infeccioso, probablemente se deba a factores de exposición. No se puede decir que haya una predisposición infantil, sino que los virus implicados son ubicuos y, a su vez, confieren inmunidad permanente, por lo que es difícil llegar a la edad adulta sin haber tenido contacto con estos virus; si bien, en las últimas décadas, con los avances científicos en vacunas, técnicas diagnósticas o tratamientos específicos, se ha modificado la epidemiología de varias de estas enfermedades, así como su morbilidad y mortalidad. También, han permitido identificar nuevos agentes relacionados con enfermedades exantemáticas que hasta ahora eran de etiología desconocida⁽²⁻⁵⁾.

Tabla I. Lesiones elementales

<i>Lesión</i>	<i>Descripción</i>
Mácula	Un área circunscrita de cambio de color en la piel sin elevación o depresión. No es palpable. Pueden ser de cualquier color
Mancha	Mácula de más de 1 cm
Pápula	Lesión superficial que hace relieve. Se toca
Placa o parche	Pápulas de más de 1 cm
Habón o roncha	Pápula edematosa transitoria (evanescente)
Nódulo	Lesión sólida, palpable, redondeada o elipsoidal que crece en profundidad. Se puede palpar, pero no se ve. Puede afectar a epidermis, dermis o tejido subcutáneo. Tamaño variable
Vesícula	Levantamiento de la piel con contenido líquido de menos de 1 cm
Ampolla	Vesícula con tamaño mayor de 1 cm
Flictena	Varias ampollas que se unen
Pústula	Vesícula con contenido purulento
Quiste	Cavidad rodeada de una cápsula. Generalmente en la dermis. Contenido variado
Absceso	Cúmulo fluctuante de pus y restos celulares, localizado en dermis o tejido subcutáneo
Petequia	Extravasación de sangre menor de 1 cm. No desaparece con la vitropresión o digitoextensión
Púrpura	Extravasación de sangre mayor de 1 cm

Dada la limitación de espacio, no es posible tratar de forma exhaustiva toda la variedad de exantemas de etiología vírica que pueden presentar los niños; por lo tanto, la finalidad de este artículo es proporcionar al pediatra una metodología útil para poder enfocar de forma práctica una sospecha diagnóstica ante un niño que presenta un exantema⁽⁴⁾. El diagnóstico debe ser lo más específico y seguro posible; ya que, aunque en muchos casos se trata de enfermedades sin un tratamiento etiológico y de evolución autolimitada, el hecho de realizar un diagnóstico correcto tiene importancia epidemiológica para evitar contactos.

En la tabla I se definen las lesiones dermatológicas elementales que se tratarán a lo largo de este artículo^(6,7).

En primer lugar, es fundamental descartar la presencia de hemorragias (petequias, púrpuras) que no desaparecen con la vitropresión (diascopia) o la digitoextensión y que, en ocasiones, como las petequias de esfuerzo, puedan ser banales, pero, otras veces, pueden

indicar la posibilidad de enfermedades muy graves⁽³⁾.

Con respecto a los exantemas urticariales, es preciso señalar el habón como lesión eritematoedematosa típica de la urticaria, en la que, además de la evanescencia, es característico que con la digitoextensión desaparece el color rosa-rojo, pero no el edema, y hay que diferenciarlo, tanto de la lesión hemorrágica como del exantema maculopapuloso habitual de evolución cráneo caudal, que se presenta en determinados procesos víricos de la infancia.

Es necesario describir el exantema con la presencia o no de máculas, pápulas, vesículas, ampollas, pústulas, nódulos y, en caso de que se asocian a lesiones secundarias (Tabla II)^(1,8), se deben nombrar y describir. También, si se acompaña de afectación de mucosas, con la presencia de enantema, su distribución, si es simétrica o no, si tiene tendencia a la confluencia de las lesiones, forma de presentación, predominio en cara, tronco o extremidades, si respetan o no palmas y plantas, la forma

Tabla II. Lesiones elementales secundarias

Lesión	Descripción
Escamas	Fragmentos laminares de la epidermis que se desprenden por sí mismas
Costra	Resultado de la desecación sobre la superficie cutánea de exudados orgánicos. Son secreciones secas que no se desprenden por sí mismas. Amarillas: esfacelo. Negras: escara
Erosión	Pérdida de sustancia muy superficial y no lineal de parte o toda la epidermis
Excoriación	Pérdida de continuidad de la piel, generalmente superficial, que se produce de forma habitual por arrancamiento de la piel por rascado
Fisura	Grietas lineales que afectan a la epidermis y a la dermis superficial
Fístula	Trayecto anómalo que comunica la superficie cutánea con una cavidad supurativa
Úlcera	Pérdida de sustancia que afecta a la epidermis, la dermis y puede llegar al tejido celular subcutáneo
Atrofia	Lesión secundaria a la disminución o ausencia de alguno de los componentes de la piel
Cicatriz	Patrón de curación de una herida o una ulceración, ya sea traumática o inflamatoria
Esclerosis	Endurecimiento o induración circunscrito o difuso de la piel, se detecta mejor por palpación que por inspección
Liquenificación	Áreas de piel engrosada con acentuación de los pliegues cutáneos. Suele ser secundaria al rascado intenso y prolongado de la piel

de la lesión si es redondeada, reticular, lineal, número de lesiones, tendencia a la agrupación, síntomas acompañantes, como prurito, calor, dolor y la evolución según pasan las horas o los días.

Todos estos parámetros, además de los signos y síntomas que acompañan al exantema, son fundamentales para el enfoque diagnóstico de la enfermedad.

Hay algún término que es importante definir antes de iniciar el abordaje de las enfermedades exantemáticas, uno de ellos es el **exantema morbiliforme**, se refiere al morbillo (sarampión) y se trata de máculas y pápulas eritematosas menores de 1 cm que, aunque tengan tendencia a confluir, dejan entre sí zonas de piel sana. Habitualmente, se produce por virus. Por el contrario, el **exantema escarlatiniforme** se trata de un *rash* cutáneo papuloso que puede llegar a ocupar grandes extensiones de piel, con predominio en pliegues, sin intervalo de piel sana en las lesiones, es más habitual en enfermedades bacterianas o de etiología no vírica⁽³⁾. Se

habla de **exantema reticular** cuando las lesiones eritematosas remedan un encaje de bolillos o de ganchillo⁽⁴⁾.

Aunque el tema de este artículo sean los exantemas originados por virus, antes de iniciar el desarrollo de las enfermedades habituales que los producen, es preciso señalar que se nombrarán de forma tangencial enfermedades producidas por otros agentes, pero necesarios para el diagnóstico diferencial.

Exantemas maculopapulosos

La clasificación morfológica de los exantemas producidos por virus puede ser un tanto arbitraria, en este artículo se han dividido en dos grandes grupos, exantemas maculopapulosos y exantemas vesiculosos.

En este primer apartado se abordan enfermedades exantemáticas, como el sarampión, enfermedad potencialmente grave que, aunque ya debería ser una enfermedad histórica, sigue dando problemas en cuanto baja la cobertura vacunal en una población determinada,

como ha ocurrido tras la pandemia de SARS-CoV-2^(9,10), así como la rubéola, enfermedad muy benigna, pero que puede causar problemas muy importantes al feto, y otras enfermedades muy frecuentes en las consultas pediátricas, como son el eritema infeccioso, el exantema súbito, con los que tendremos que hacer forzosamente un diagnóstico diferencial con la escarlatina, aunque se trate de una enfermedad exantemática de origen bacteriano.

Sarampión^(2,4,11)

Producido por el virus del sarampión, que es un paramixovirus del género morbilivirus muy contagioso.

Se transmite por contacto directo, desde 4 días antes del inicio del exantema y hasta 5 días después de su desaparición.

Tiene un periodo de incubación de aproximadamente 10 días de media (5-21), en el que el paciente se encuentra asintomático. Se sigue del periodo invasivo, también llamado prodrómico, catarral o pre-exantemático, que dura unos 4 días de media y se caracteriza por: fiebre elevada, tos, síntomas catarrales con coriza, lagrimeo, conjuntivitis con fotofobia que puede ser intensa, lo que históricamente se conocía como *facies sarampionosa*. En este periodo pueden aparecer las manchas de Koplik, en el 70-90 % de los casos se tratan de puntos blancos sobre el enantema bucal a nivel de los premolares que son patognomónicos (Fig. 1). Los médicos clásicos los describían como “espolvoreado de harina sobre tela roja” (enantema).

El periodo exantemático, que dura habitualmente de 3 a 7 días, se carac-



Figura 1. Sarampión. Manchas de Koplik. Patognomónico de sarampión. Tomado de: MedlinePlus en español [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE. UU.); [actualizado 28 ago. 2019; consulta 20 de diciembre 2022]. Disponible en: https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp_imagepages/2558.htm.



Figura 2. Sarampión. Exantema maculopapuloso con tendencia a la confluencia. Cara catarral. Tomado de: CDC - Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades. Sarampión. Fotos del virus de sarampión y personas con sarampión. Citado el 20 de diciembre de 2022. Disponible en: <https://www.cdc.gov/measles/symptoms/photos-sp.html>.

teriza por la aparición de un exantema eritematoso, maculopapuloso morbiliforme, aunque en algunas zonas puede tener tendencia a la confluencia y que sigue una distribución y evolución craneocaudal (Fig. 2). Es importante valorar, a la hora del diagnóstico diferencial, que con la aparición del exantema, el paciente continúa con fiebre.

A esto le sigue el periodo de convalecencia o declinación, en el que desaparece el exantema también de forma craneocaudal, dejando una descamación fina que se define como furfurácea, ya que recuerda al salvado.

El diagnóstico debe basarse en la clínica, aunque en las últimas décadas, debido al éxito de la vacuna, muchos médicos jóvenes no han visto nunca un niño con sarampión, por lo que se puede determinar una elevación de Ac IgM específicos entre 4 y 11 días después de la aparición del exantema o diagnosticar con la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) a sarampión.

El tratamiento es sintomático, aunque debido a que en los niños con hipovitaminosis A el sarampión es más grave y exacerba su carencia vitamínica, con riesgo de ceguera y mala evolución del proceso, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda tratamiento con vitamina A en todos los pacientes

con sarampión. Los pacientes inmunodeprimidos tienen una elevada tasa de mortalidad.

Es fundamental la prevención con 2 dosis de vacuna triple o tetra vírica. Tanto la vacuna como sufrir la enfermedad dejan inmunidad de por vida.

Pueden aparecer complicaciones como consecuencia de la propia infección vírica o por sobreinfección bacteriana y, en casos raros, puede aparecer una encefalitis (1/1.000) con secuelas neurológicas; o, al cabo de los años, puede desarrollarse una panencefalitis esclerosante subaguda, complicación extremadamente rara, aunque se puede dar más cuando se ha sufrido el sarampión con edad inferior a 2 años.

Rubéola^(2,12,13)

Producida por el virus de la rubéola, es un togavirus del género rubivirus.

Se trata de una enfermedad generalmente leve. En la era prevacunal, se presentaba con epidemias cada 6-9 años con picos menores cada 3-4 años. Al igual que el sarampión, su incidencia ha disminuido de forma muy notable tras la vacunación con 2 dosis de vacuna vírica. Su problema fundamental es el paso transplacentario del virus, que puede provocar afectación fetal con el síndrome de rubéola congénita (SRC). Es fundamental mantener tasas de vacunación por encima del 95 % para evitarla.

Se transmite por contacto directo, vía respiratoria por gotitas de Flügge o por vía transplacentaria desde unos 5 días antes de manifestarse el exantema hasta una semana después, por lo que es muy difícil proteger a la mujer embarazada no vacunada. El periodo de incubación puede durar 2-3 semanas.

El periodo prodrómico es corto, 1-2 días, asintomático o presenta síntomas catarrales leves, con buen estado general, febrícula, anorexia, eritema ocular, puede pasar desapercibido, sobre todo, en niños pequeños.

La erupción exantemática maculopapulosa es casi siempre la primera manifestación de la enfermedad. Es un exantema papuloso morbiliforme de unos 3-5 días de duración, que suele aparecer en región retroauricular y en cara, generalizándose posteriormente a tronco y extremidades, aparece y desaparece craneocaudal (Fig. 3). Presenta



Figura 3. Rubéola. Exantema papuloso con tendencia a la confluencia. Foto del autor: ©Javier Pellegrini Belinchón.

adenopatías en región occipital posterior, retroauriculares y laterocervicales, que son los elementos más característicos y constantes del cuadro clínico. En raras ocasiones, pueden presentarse faringitis, poliartritis o conjuntivitis. El exantema desaparece sin descamación en el mismo orden de su aparición, pasados dos o tres días.

Las características del exantema y los antecedentes epidemiológicos y de vacunación, junto con la ausencia de periodo prodrómico y las adenopatías, son los hallazgos clínicos más relevantes para el diagnóstico de sospecha, ya que no tiene ningún signo patognomónico que permita realizar un diagnóstico clínico de seguridad. Las pruebas de laboratorio no se suelen utilizar, ya que se trata de una enfermedad leve, salvo que se produzca en una mujer embarazada o que haya tenido contacto con embarazadas con serología negativa a rubéola. En estos casos, se puede confirmar el diagnóstico mediante técnicas de PCR, aislamiento del virus o serología, para evitar rubéola congénita.

Tratamiento sintomático y fundamental la prevención con 2 dosis de vacuna triple o tetra vírica.

Rubéola congénita

Se produce por paso transplacentario del virus de la rubéola, sobre todo, durante el primer trimestre de la gestación, aunque la sintomatología más grave y generalizada es cuando la madre se infecta durante las 8 primeras semanas. En estos casos, se detecta el virus en numerosos órganos del feto y recién



Figura 4. Eritema infeccioso. “Cara de Bofetón”. Foto del autor: ©Javier Pellegrini Belinchón.

nacido. Después de la semana 20, ya no se ha descrito rubéola congénita.

Sintomatología polimorfa. La tríada clásica descrita por Cregg en 1941, describe: hipoacusia neurosensorial, retinopatía y/o cataratas congénitas y cardiopatía. Estas alteraciones están frecuentemente asociadas a microcefalia. Puede haber otras malformaciones y se pueden afectar prácticamente todos los órganos del niño afecto, incluso se han descrito manifestaciones tardías, como diabetes mellitus tipo I o panencefalitis progresivas.

Eritema infeccioso, megaloeritema o 5ª enfermedad^(3,9,14)

Producida por el parvovirus B19, familia parvovirus, género eritrovirus.

Afecta especialmente a niños en edad escolar, con máxima incidencia a finales del invierno y en primavera, aunque puede ocurrir de forma esporádica en cualquier época del año. La transmisión fundamental es por vía respiratoria, pero puede hacerse por sangre y hemoderivados, puede transmitirse por vía placentaria y, en casos graves, se asocia con muerte fetal intrauterina por *hidrops* fetal. Tiene un periodo de incubación entre 4-28 días.

Con respecto a la patogenia, el parvovirus B19 presenta tropismo por las células eritroides, afectando fundamentalmente a sus precursores. Produce lisis celular y una parada transitoria de la eritropoyesis. Las crisis aplásicas transitorias pueden ser por acción directa del virus, pero el exantema y las artritis parecen ser por la respuesta inmunitaria. En inmunodeprimidos o con anemia hemolítica crónica puede provocar cuadros graves, así como en el feto, aunque en personas inmunocompetentes suele ser un proceso benigno y autolimitado.

Con respecto a la clínica, la fase prodrómica habitualmente pasa desapercibida, puede cursar con: mialgias, febrícula o síntomas catarrales leves. El dato característico de esta enfermedad es el exantema, que suele cursar en 3 fases, aunque no siempre se manifiesta. Comienza con un eritema maculopapuloso confluyente que afecta a ambas mejillas (cara de bofetón), respetando el labio superior (Fig. 4). Entre 1 y 4 días después, se suele iniciar la segunda fase que se manifiesta con un exantema reticular, que recuerda el encaje de bolillos o ganchillo en tronco y zona proximal de extremidades, mientras los niños se mantienen afebriles y no tienen aspecto de enfermos (Fig. 5A y B). El exantema se resuelve de forma espontánea sin descamación en 5-10 días, pero puede aparecer y desaparecer debido al: sol, calor, ejercicio, estrés durante varias semanas. En adolescentes y adultos jóvenes, en ocasiones, se manifiesta por artralgias y exantema papuloso purpúrico en guante y calcetín con artropatías, aunque ya se han descrito algún caso en niños.

El diagnóstico suele ser clínico, por el exantema característico y el buen estado general del niño. El pronóstico es muy benigno en inmunocompetentes, aunque puede haber complicaciones fetales en embarazada y llegar a producir anemia intensa y anasarca con hidrops fetal. No parece ser teratogénico. En inmunodeprimidos puede provocar crisis aplásicas graves. El tratamiento es sintomático.



Figura 5. Eritema infeccioso. “Exantema reticular, en encaje”. Fotos del autor: ©Javier Pellegrini Belinchón.

Inmunoglobulina en inmunodeprimidos. Hay una vacuna en estudio, probablemente por su efecto en inmunodeprimidos y en embarazadas.

Exantema súbito^(2,3,9)

Ocasionado por la primoinfección del niño por el virus herpes humano VHH-6 y, con menos frecuencia, el VHH-7. Género roseolavirus. Subfamilia betaherpesvirus.

La transmisión se produce por vía aérea de forma esporádica y sin estacionalidad, por contagio directo durante el periodo febril de la enfermedad, con frecuencia, por contacto con saliva de adultos portadores.

Es una enfermedad aguda autolimitada, habitual en la lactancia y primera infancia, afecta con más frecuencia entre los 6 meses y 3 años.

El periodo de incubación dura 9-10 días y debuta con fiebre alta de 39°-40°C de 3 días de duración. Menos frecuentemente de 4-5 días. Una vez desaparecida la fiebre aparece un exantema: morbiliforme, maculoeritematoso, no confluyente, con distribución craneocaudal (Fig. 6). Con una duración de 24-72 horas, desaparece sin descamación.

El diagnóstico es clínico, por la secuencia y duración de la fiebre y la morfología y evolución craneocaudal del exantema. Es el exantema que causa, en más ocasiones, el falso diagnóstico de alergia a antibióticos, aunque no



Figura 6.
Exantema súbito.
Exantema maculoso no confluyente.
Foto del autor:
©Javier Pellegrini Belinchón.

presenta habones evanescentes. Tratamiento sintomático.

Mononucleosis infecciosa^(2,4,15,16)

Producida por el virus de Epstein-Barr (VEB). Habitualmente, no hay exantema y durante mucho tiempo se ha asociado su presencia a la administración de β -lactámicos, hasta en un 80 % de los pacientes tratados, aunque también puede haber exantema en pacientes con mononucleosis infecciosa no tratados con antibióticos (5-10 %). Afecta más a la cara y al tronco, y es variado en su morfología, por lo general de tipo maculopapuloso. Cuando el exantema está relacionado con la toma de antibióticos es más intenso y extenso.

La sintomatología de la enfermedad que acompaña al exantema es importante para el diagnóstico. Sus manifestaciones más características son: fiebre, astenia, presencia de adenopatías, anorexia, faringoamigdalitis membranosa, hepatoesplenomegalia y edema periorbitario. Las pruebas de laboratorio con linfocitos atípicos y, si hay dudas, con la determinación de anticuerpos heterólogos (no valorables en niños pequeños) o con anticuerpos específicos, aseguran el diagnóstico. El tratamiento es sintomático.

Escarlatina^(2-5,17)

Aunque la escarlatina está producida por una bacteria y el título del presente artículo sea exantemas virales, los autores, en parte debido al aumento registrado en los últimos años, pensamos en la necesidad de describir esta enfermedad para poder realizar un diagnóstico diferencial de exantemas de origen vírico con esta enfermedad bacteriana.

Causada por una bacteria, el estreptococo β hemolítico del grupo A (EGA) (*Streptococcus pyogenes*), productor de la exotoxina pirógena (antes eritrogénica). Se han descrito varios tipos de exotoxina, por lo que un niño puede presentar varios episodios de escarlatina.

La máxima incidencia se produce en los meses fríos del año, en niños de entre 5 y 15 años, aunque durante este último año se está diagnosticando en niños más

pequeños, incluso menores de 2 años, desconociéndose la causa de este cambio.

En su forma más clásica, la escarlatina se presenta tras un periodo prodómico, con síntomas de faringoamigdalitis aguda febril con odinofagia intensa. Pasadas 24-48 horas, aparece un exantema escarlatiniforme precoz que suele comenzar en cuello, tronco o extremidades. Es un exantema papuloso confluyente y de tacto rugoso y aspecto de color rojo escarlata que se blanquea a la presión, más acentuado en pliegues y flexuras (signo de Pastia). “Cara de bofetón” con afectación eritematosa intensa de ambas mejillas, respetando el labio superior que dura unos 4 días si no se trata (Fig. 7A y B). Lengua aframbuesada, llamada así, porque recuerda a una frambuesa que aparece si no se trata en los primeros días (Fig. 8A y B). El exantema desaparece en 7-10 días, mediante descamación furfurácea en tronco y en grandes láminas en las palmas de las manos y las plantas de los pies.



Figura 7.
Escarlatina.
Exantema maculopapuloso escarlatiniforme.
Cara de bofetón.
Fotos del autor:
©Javier Pellegrini Belinchón.



Figura 8.
Escarlatina.
Lengua aframbuesada.
Fotos del autor:
©Javier Pellegrini Belinchón.

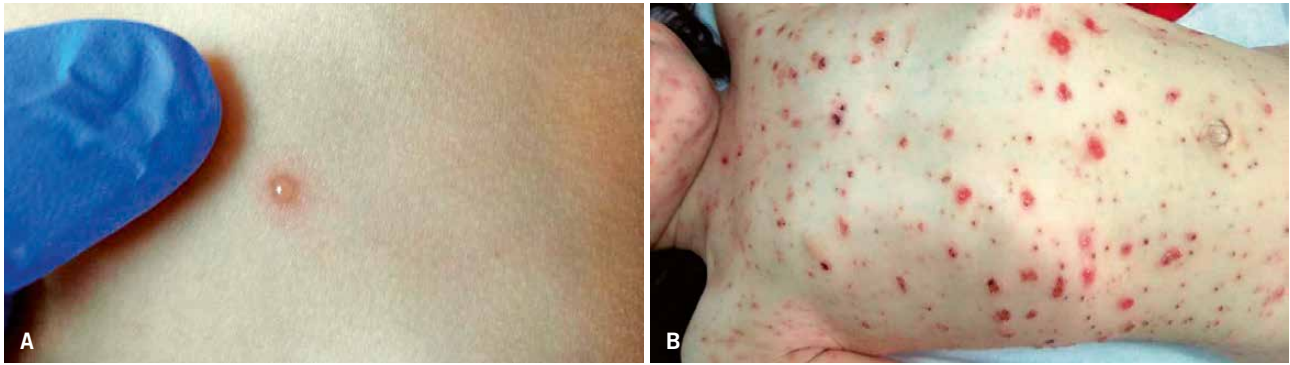


Figura 9. Varicela. Vesícula sobre fondo eritematoso. Lesiones en todos los estadios. “Como gota de rocío sobre pétalo de rosa en un cielo estrellado”. Fotos del autor: @Javier Pellegrini Belinchón.

El diagnóstico clínico de sospecha, se puede hacer etiológico con los test de detección rápida de estreptococo, disponibles en este momento en la mayoría de las consultas de Atención Primaria en España o con frotis faríngeo. Tratamiento con penicilina oral o amoxicilina en los niños más pequeños o que toman mal los medicamentos, por el sabor de la primera.

Otros virus que pueden producir exantemas maculopapulosos^(2,18-20)

Hay un amplio grupo de enfermedades víricas que pueden cursar con exantemas generalmente maculopapulosos y que se catalogan como exantemas víricos inespecíficos.

Entre estos destacan los adenovirus y los enterovirus no polio. Suelen tener un curso leve y autolimitado en el tiempo, por lo que habitualmente no se realiza en Atención Primaria el diagnóstico serológico, salvo complicaciones que causen la hospitalización.

Los adenovirus que suelen cursar en meses fríos con fiebre, a veces prolongada, inflamación amigdalar, en ocasiones, con exudados puntiformes sobre fondo rosa, adenopatías, afectación conjuntival, respiratoria, ótica o digestiva con gastroenteritis. A veces, cursan con exantemas maculopapulosos que aparecen en el periodo febril.

Los enterovirus no polio de los subgrupos de la familia de los picornavirus, Coxsackie A y B y los echovirus son responsables de diversos exantemas, más frecuentes en verano y principio de otoño en climas templados y afectan, preferentemente, a niños pequeños y lactantes. Se transmiten vía fecal-oral, por gotitas respiratorias o, incluso, por fómites.

Cuando hay exantema suele coincidir con el periodo febril y la sintomatología es muy variada, dependiendo del virus causante, aunque suele ser sintomatología leve que recuerda al catarro común, también puede producir: herpangina, conjuntivitis hemorrágica, alteraciones digestivas, neurológicas, incluso con encefalitis potencialmente mortales en niños con alteraciones inmunológicas, como la deficiencia autosómica dominante de TLR3⁽¹⁸⁾. El echovirus 16 puede producir un cuadro clínico que se manifiesta por fiebre, faringitis y un exantema rosado sin tendencia a la confluencia, en cara, tronco y extremidades, con posibilidad de afectación de palmas de las manos y plantas de los pies que se conoce como exantema de Boston y que tiene un curso autolimitado, con una duración de 3-4 días.

Exantemas vesiculosos

Los exantemas cutáneos que cursan con vesículas tienen una consideración especial en Pediatría. En el caso de las enfermedades exantemáticas vesiculosas producidas por virus, la morfología y evolución de las lesiones, en muchos casos, pueden determinar un diagnóstico clínico.

Eso no significa que no precisemos aplicar la sistemática diagnóstica, realizando una historia clínica correcta, en la que se integren los antecedentes epidemiológicos y vacunales, con signos y síntomas de la enfermedad y las características del exantema, el tipo de vesículas, su distribución y evolución, sin olvidar que no todas las lesiones vesiculosas son infecciosas. En este segundo gran apartado sobre las enfermedades víricas que cursan con vesículas, trataremos fundamentalmente: varicela, her-

pes zóster, herpes simple, enfermedad de mano-pie-boca y unas líneas sobre la viruela del mono.

Varicela^(2,3,16,21)

Producida por la primoinfección del herpes virus varicela zóster.

La incidencia ha bajado de forma brusca en países como España, donde la vacuna ha entrado en el calendario vacunal.

Se transmite por contacto directo, que es posible desde 2 días antes de la aparición del exantema hasta que alcanzan la fase de costra las últimas lesiones. Incubación asintomática de 10 a 21 días. El periodo prodrómico es de 1-2 días, y suele ser asintomático o cursar con febrícula o síntomas catarrales leves. El periodo exantemático se inicia con máculas y pápulas que, en pocas horas, se transforman en vesículas rodeadas de un halo eritematoso, que los médicos clásicos definían como “gota de rocío sobre pétalo de rosa” (Fig. 9A), y terminan en costras. Su distribución es por todo el cuerpo “en un cielo estrellado” (Fig. 9B). Cursa con prurito intenso en 2-3 brotes de lesiones que pasan sucesivamente por las fases de mácula, pápula, vesícula y costra, y es muy característica la coexistencia de elementos en distinto estadio evolutivo. Las lesiones pueden afectar a la piel y mucosas. En 5-7 días, todos los elementos suelen estar en fase de costra y al caer dejan una zona pigmentada que después desaparece.

Las complicaciones más frecuentes son las infecciones bacterianas de la piel, aunque en casos raros puede haber: neumonía, trombocitopenia, pancitopenia o complicaciones neurológicas como la ataxia cerebelosa, meningoencefalitis o enfermedades muy graves como el sín-



Figura 10. Herpes zóster. Vesículas arracimadas sobre fondo eritematoso, siguiendo una metámera. Foto del autor: ©Javier Pellegrini Belinchón.

drome de Reye. En inmunodeprimidos puede ser una enfermedad grave, ya que son incapaces de cortar los sucesivos brotes, así como en el recién nacido, cuando la madre la presenta 5 días antes o 2 días después del parto, cursando con diseminación visceral y con una mortalidad que puede afectar hasta el 30 % de los casos.

El tratamiento es sintomático y de las complicaciones, en inmunodeprimidos o situaciones especiales, antivíricos como: aciclovir, fanciclovir o vanciclovir.

Herpes zóster^(3,4,21)

Se produce por la reactivación del herpes virus varicela zóster que ha permanecido acantonado en las neuronas de los ganglios sensitivos posteriores.

En la infancia es poco frecuente, con un mayor riesgo para los niños que pasaron la varicela en el primer año de vida. Se manifiesta por lesiones vesiculosas de distribución arracimada (recuerda un racimo de uvas) sobre un fondo eritematoso, que evolucionan a costras (Fig. 10A y B). Se agrupan siguiendo una metámera. Aunque puede haber excepciones, es muy característico en niños, que no presenten sintomatología local antes del brote del exantema y que no queden neuralgias posherpéticas, como ocurre en un importante número de casos en adultos.

Herpes simple^(2,3,16)

Producido por virus herpes simple (VHS-1) (VHS-2). Familia *alfaherpesviridae*.

La primoinfección por VHS-1 afecta fundamentalmente a niños en zona bucal, ojos y piel; la producida por VHS-2 afecta, sobre todo a adolescentes o adultos jóvenes, en zona genital.

El contagio se produce por contacto directo entre la mucosa o piel erosionada de una persona susceptible con un individuo con clínica.

La primoinfección del VHS-1 tiene una expresión clínica variable, la mayoría son asintomáticas o no se identifican, pero un 15 % se manifiestan como gingivoestomatitis herpética (Fig. 11A), que suele afectar a niños de 6 meses a 5 años. Inicio brusco. Fiebre alta de 40°C, con inflamación de encías y vesículas en toda la cavidad oral, curso doloroso con babeo, halitosis y adenopatías regionales. Rechazo de la comida y bebida sin pérdida del apetito, lo que produce irritación y malestar al niño pequeño. Tiene una duración variable entre 7 y 14 días.

Las infecciones recurrentes cursan con vesículas pequeñas de distribución arracimada sobre fondo eritematoso, que pasan a costra y duran entre 8-10 días y puede haber sobreinfección bacteriana posterior (impétigo) (Fig. 11B). Curan

sin dejar cicatriz. La localización más frecuente es la orolabial y, ocasionalmente, oftálmica. En niños con dermatitis atópica puede tener complicación grave: “eczema herpético” o “eczema variceliforme de Kaposi”.

El mayor peligro del VHS-2 en niños es la transmisión vertical al recién nacido, con complicaciones muy graves y alta mortalidad.

Enfermedad de mano-pie-boca^(4,5,12,16,22)

Producida por el enterovirus no polio, habitualmente por Coxsackie A16, aunque también se puede deber a enterovirus 71 (más grave y puede tener afectación neurológica) o a otros virus Coxsackie A: 5, 6, 7, 9 y 10; Coxsackie B: 2 y 5.

Trasmisión oral-fecal o respiratoria, se produce en brotes, a veces importantes, en guarderías.

Las lesiones son maculopápulas de 3-7 mm, no pruriginosas, con el eje mayor paralelo a las líneas cutáneas, que evolucionan a vesículas y que se distribuyen en la boca y alrededores. Mucosa oral, faringe, paladar, lengua, labios, barbilla, también en manos, pies, nalgas e ingles. Las lesiones de las nalgas no suelen convertirse en vesículas (Fig. 12A, B y C).

Las infecciones por Coxsackie A6 pueden provocar herpangina y, en algunos casos, onicomadesis, descamación subungueal que puede llegar al despegamiento completo e indoloro de la lámina ungueal como complicación tardía.

Viruela del mono⁽²³⁾

Producida por el virus de la viruela símica. Género *orthopoxvirus*, de la familia *poxviridae*.

Aunque España ha sido el país europeo con más casos diagnosticados de

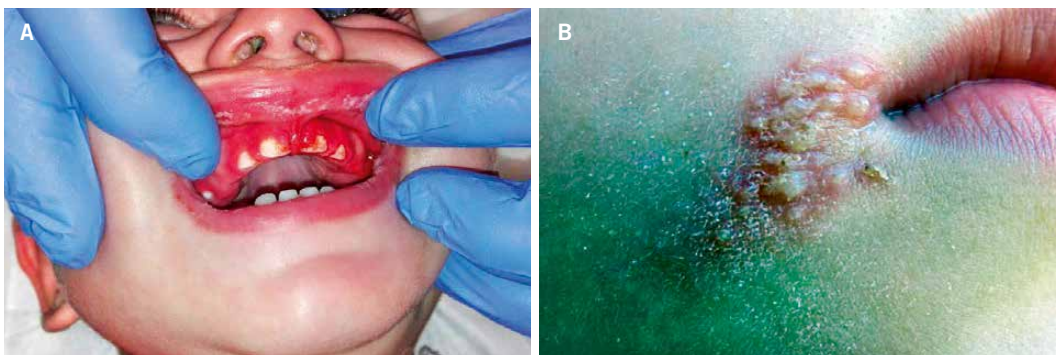


Figura 11. Herpes simple.
A. Primoinfección. Gingivoestomatitis.
B. Herpes recurrente.
Foto del autor: ©Javier Pellegrini Belinchón.

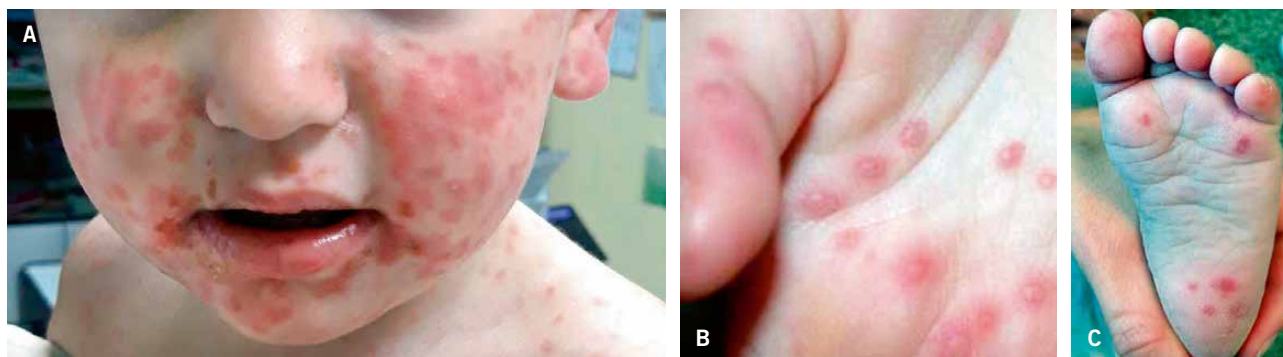


Figura 12. Mano-pie-boca. Máculas, pápulas y vesículas sobre fondo eritematoso. Foto del autor: ©Javier Pellegrini Belinchón.

viruela del mono (MPX), la afectación en niños ha sido muy escasa y los cuadros clínicos han sido leves y autolimitados; si bien, en recién nacidos contagiados por transmisión vertical, descritos sobre todo en África, la mortalidad ha sido alta. La causa más frecuente de contagio en niños ha sido el contacto familiar estrecho.

El periodo prodrómico suele cursar con: fiebre, astenia, cefalea y mialgias, pero el signo guía es el *rash*. Las lesiones se inician como máculas eritematosas de pocos milímetros de tamaño y que, posteriormente, progresan a pápulas, vesículas con aspecto umbilicado y pústulas. Finalmente, las vesículas y pústulas se rompen, apareciendo una costra que acaba cayéndose entre 7-14 días desde el inicio del exantema.

Desde el punto de vista del diagnóstico diferencial, la MPX en edad pediátrica debe diferenciarse de la varicela, y también del herpes zóster e infección por enterovirus, como el boca-mano-pie.

Una vez establecidas, las lesiones de la MPX se encuentran en el mismo estado de maduración, aunque no siempre; mientras que la varicela, debido a las distintas oleadas explicadas en su patogenia, manifiesta las lesiones en distinto estado evolutivo, las vesículas no son umbilicadas y, además es centrípeta, se inicia en tronco y se distribuye periféricamente, mientras la MPX comienza en las extremidades y se disemina centralmente. Es distinto al adulto, en el que se encuentran lesiones, sobre todo en el área genital.

Para el diagnóstico etiológico se utilizan técnicas de PCR que detectan ADN de la MPX. Se debe realizar despistaje de infecciones de transmisión sexual y descartar abuso.

El tratamiento, en la mayoría de los casos leves, será sintomático o con antivíricos, en caso de gravedad.

Exantemas paravirales^(2,3,5,22)

Hay una serie de enfermedades relativamente frecuentes en la edad pediátrica que no tienen una etiología claramente viral, pero que en algún momento, debido a la evolución, presentación o epidemiología, se han relacionado con virus.

- Entre ellas tenemos la **acrodermatitis papulosa infantil o síndrome de Gianotti-Crosti**, de etiología desconocida, pero que se ha relacionado con una reacción inmunológica desencadenada por la infección por diferentes virus: hepatitis, Epstein-Barr, citomegalovirus, Coxsackie A16, virus parainfluenza y de la gripe, incluso con antígenos vacunales. Cursa con pápulas eritematosas monomórficas, a veces, papulovesículas en mejillas, nalgas y superficies extensoras de extremidades, respetando el tronco (acrodermatitis). Las lesiones duran 2-3 semanas, aunque en algunos casos, pueden persistir hasta 2 meses. La mayor incidencia se da en la primera infancia, entre 1-6 años.
- La **pitiriasis rosada** de etiología desconocida, si bien por su tendencia a aparecer como cúmulo de casos, se ha relacionado con determinados virus, como los virus herpes 6, 7 y 8. El medallón heráldico puede aparecer en cualquier parte del cuerpo y suele preceder a un exantema generalizado, que se manifiesta por pápulas eritematodescamativas, ovaladas o redondeadas, de menos de 1 cm de color rosado y marrón, sobre todo en tronco y zona proximal de las extremidades. El eje longitudinal

de las lesiones se alinea con las líneas cutáneas. La mancha heráldica que suele medir entre 1 y 10 cm puede confundirse antes de la erupción generalizada con la tiña de la piel lampiña. Salvo un prurito leve, no hay otras manifestaciones acompañantes.

- El **exantema periflexural asimétrico de la infancia** también se ha relacionado con distintos virus, probablemente, por su inicio con manifestación de una infección vírica inespecífica, tras la que se inicia una erupción maculopapulosa en una axila o, menos frecuentemente, en el pliegue inguinal y se extiende de manera centrifuga de forma unilateral, respetando palmas y plantas. La erupción, generalmente pruriginosa, persiste entre 2-12 semanas y desaparece sin dejar lesiones residuales.

En la tabla III^(1,9) se expone un resumen esquemático de las principales enfermedades exantemáticas virales que se ven en la infancia, además de la escarlatina y otros procesos "paravirales" de etiología incierta, pero que se han relacionado con virus.

Función del pediatra de Atención Primaria

El exantema no puede ser considerado como una enfermedad, sino como un signo que, en ocasiones, puede ayudar a enfocar el diagnóstico. El pediatra de Atención Primaria debe basar el diagnóstico diferencial en una anamnesis detallada y en la exploración física completa.

En la anamnesis es necesario preguntar por: la edad, para tener en cuenta la transmisión materna de protección

pasiva durante los primeros meses de vida; las vacunas recibidas según la edad del niño; los antecedentes de enfermedades exantemáticas pasadas, que dejan inmunidad de por vida; el país de procedencia, si se trata de niños inmigrantes, teniendo en cuenta las enfermedades exantemáticas de la zona; la existencia de un ambiente epidémico escolar o familiar o las prácticas de riesgo en adolescentes; y la toma de medicación previa, recordar la relación de mononucleosis infecciosa con ciertos

antibióticos betalactámicos. Es preciso conocer la existencia de manifestaciones clínicas durante el periodo prodrómico previo a la aparición del exantema, ya que puede diferenciar la sospecha de la enfermedad. No es lo mismo fiebre alta y tos con fotofobia durante varios días antes y después de la presentación del exantema, que nos orientaría hacia un sarampión o que apenas tuviera síntomas antes del exantema, que nos orientaría hacia un eritema infeccioso o rubéola; o por el contrario, fiebre alta

de 3 días y una vez afebril aparece el exantema, que nos orientaría hacia un exantema súbito.

Definir las características del exantema es un aspecto fundamental: el tipo morfológico de las lesiones cutáneas, su coloración y distribución, la tendencia a la confluencia, si es morbiliforme, escarlatiniforme o reticular, la forma de inicio, la progresión y regresión con o sin descamación, si hay afectación de mucosas, si respeta palmas o plantas, pueden ser, junto con la anamnesis y

Tabla III. Exantemas. Diagnóstico diferencial clínico

Enfermedad	Causa	Pródromos	Signos asociados	Exantema
Sarampión	Paramixovirus	Fiebre, tos, fotofobia y cara catarral	Manchas de Koplik	Morbiliforme y maculopapuloso confluyente
Rubéola	Togavirus	Febrícula	Adenopatías	Maculopapuloso no confluyente
Exantema súbito	Virus herpes tipo 6-7	Fiebre alta de tres días	¿Convulsiones? Fontanela tensa	Morbiliforme
Eritema infeccioso	Parvovirus B19	Afebril	Prurito leve	Cara en bofetón y reticular
Escarlatina	Estreptococo	Fiebre y amigdalitis	Lengua aframbuesada y signo de Pastia	Escarlatiniforme, confluyente y cara en bofetón
Mononucleosis infecciosa	Virus Epstein-Barr	Fiebre y amigdalitis	Poliadenopatías, esplenomegalia y astenia	Asociado a antibióticos, aunque puede producirse sin β -lactámicos
Enfermedad de Kawasaki	Desconocida	Fiebre >5 días y adenopatías	Labios rojos, edema distal y conjuntivitis	Muy variado, polimorfo y descamación distal
Varicela	Herpes virus. Varicela zóster	Malestar	Prurito	Mácula, pápula, vesícula, costra. Distintos estadios y centrífuga
Herpes zóster	Herpes virus. Varicela zóster	En niños no suele haber dolor ni molestias	El exantema sigue una metámera	Vesículas arracimadas sobre fondo eritematoso
Enfermedad de mano-pie-boca	Coxsackie A16	Asintomático, febrícula y signos catarrales	Boca y alrededores, manos, pies y nalgas	Maculopápulas que evolucionan a vesículas y fondo eritematoso
Viruela del mono	Virus de la viruela símica y familia <i>Poxviridae</i>	Fiebre, astenia y cefalea	Mialgias	Máculas, pápulas, vesículas umbilicadas y costras. En el mismo estado evolutivo. Diseminación centrípeta
Enfermedad de Gianotti Crosti	Paraviral	No	Adenopatías	En cara y extremidades
Exantema pleriflexural asimétrico	Paraviral	Adenopatía regional	Levemente pruriginosas	Pápulas en axila y parte lateral del tronco
Eritema multiforme	Infecciones y fármacos	No	Ocasionalmente, prurito o leve quemazón	Lesión en diana. Anillo interior pálido con centro más oscuro o necrótico
Pitiriasis rosada	Paraviral	Mancha heráldica, lesión redonda u ovalada solitaria anular	Levemente pruriginosas	Posteriormente, aparecen pápulas eritematosas, descamativas de color rosado y marrón

exploración, el punto de partida para establecer el diagnóstico diferencial^(2,3). En la tabla III se expresan datos sobre el diagnóstico diferencial de exantemas.

En ocasiones, la utilización de test rápido de estreptococo, de panel de virus o estudio serológico será importante para el diagnóstico, aunque en la mayoría de los casos no es necesario realizar exploraciones complementarias. Las enfermedades de origen vírico que cursan con exantemas, en individuos inmunocompetentes, suelen tener una evolución autolimitada y para las que no se dispone de tratamiento etiológico, pero realizar un diagnóstico correcto puede tener importancia epidemiológica.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

- Pellegrini Belinchón J, García Ron G. Los exantemas en la consulta de Pediatría. *Pediatr Integral*. 2022; XXVI (Nº Especial 21): 71-3. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2022/12/36-Congreso-SEPEAP-2022.pdf>.
- *** Silva Rico JC, Torres Hinojal MC. Diagnóstico diferencial de los exantemas. *Pediatr Integral*. 2014; XVIII: 22-36. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-antiores/publicacion-2014-01/diagnostico-diferencial-de-los-exantemas/>.
- Ruiz Contreras J, González Granado I. Exantemas en la infancia. *Form Act Pediatr Aten Pri*. 2009; 2: 183-90.
- Pellegrini Belinchón FJ. Exantemas en la infancia. En: Garavís González JL ed. Curso de actualización en Atención Primaria. *Dermatología básica en Atención Primaria*. Madrid. IMC; 2007. p. 293-301.
- Martínez Roig A, Drobnic L. Enfermedades exantemáticas que cursan con fiebre. *Ergon*. Madrid. 2006.
- Toledo Pastrana T, Navarro Gastón MT. Lesiones elementales en dermatología. *Fisterra: Guías Clínicas*. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/lesiones-elementales-en-dermatologia/#29173>.
- *** Codina Puig X. Exantemas. En: De la Flor i Brú J, Bras i Marquillas J, Ridao Redondo i Redondo M, Roger i Azemar M. *Pediatría en Atención Primaria*. Madrid. Ergon; 2018. p. 473-80.
- Amodeo Arahall MC, Núñez Jaldón AM, Cruz Vela MC. Lesiones elementales en dermatología. *Manuales clínicos*. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Disponible en: <https://manualclinico.hospitaluvroci.es/urgencias/dermatologia/lesiones-elementales-en-dermatologia/>.
- Madrigal Díez V, Madrigal Díez C. Enfermedades Exantemáticas. En: Del Pozo Machuca J, Redondo Romero A, Gancedo García MC, Bolívar Galiano V, eds. *Tratado de pediatría extrahospitalaria*. 2ª ed. Madrid. Ergon; 2010. p. 955-72.
- Stephenson J. Measles a Growing Global Threat as COVID-19 Disrupts Childhood Vaccinations. *JAMA*. 2021; 2: e214680. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama-health-forum/fullarticle/2786771>.
- *** Mason WH. Sarampión. En: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, eds. *Nelson Tratado de Pediatría*. 20ª ed. Barcelona. Elsevier España. 2016; 1: 1615-21.
- González Hachero S, González Soria MD, Sarampión y Rubéola. En: Moro M, Málaga S, Madero L. *Tratado de Pediatría*. 11ª ed. Madrid. Panamericana. 2014; 1: 879-85.
- Winter AK, Moss WJ. Rubella. *Lancet*. 2022; 399: 1336-46. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02691-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02691-X).
- *** Kock WC. Parvovirus. En: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, eds. *Nelson Tratado de Pediatría*. 20ª ed. Barcelona. Elsevier España; 2016. p.1643-7.
- Martín Ruano J, Martín Ruano A, Martín García MA. Mononucleosis infecciosa. En: Hidalgo Vicario MI, Rodríguez Molinero L, Muñoz Calvo MT, eds. *Medicina de la Adolescencia, Atención integral*. 3ª ed. Madrid. Ergon; 2021. p. 811-8.
- Moraga-Llop FA, Martínez-Roig A. Exantemas de origen infeccioso. En: García JJ, Cruz O, Mintegi S, Moreno JM, eds. *Manual de Pediatría*. Madrid. Ergon. 2020.
- Pardo S, Perera TB. Scarlet Fever. *StatPearls Publishing LLC*. 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507889/#article-28741.s4nible>.
- Abzug MJ. Enterovirus no polio. En: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, eds. *Nelson Tratado de Pediatría*. 20ª ed. Barcelona. Elsevier España; 2016. p. 1655-62.
- Kuo CY, Ku CL, Lim HK, Hsia SH, Lin JJ, Lo CC. Life-Threatening Enterovirus 71 Encephalitis in Unrelated Children with Autosomal Dominant TLR3 Deficiency. *J Clin Immunol*. 2022; 42: 606-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01170-9>.
- Wun-Ju Shieh. Human adenovirus infections in pediatric population - An update on clinico-pathologic correlation. *Biomed J*. 2022; 45: 38-49.
- *** LaRussa PS, Marín M. Infecciones por virus varicela zóster. En: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, eds. *Nelson Tratado de Pediatría*. 20ª ed. Barcelona. Elsevier España; 2016. p. 1655-62.
- *** Albuu Andrade Y. Exantemas. En: Muñoz Calvo MT, Hidalgo Vicario MI, Clemente Pollán J. *Pediatría extrahospitalaria. Fundamentos clínicos para atención primaria*. 4ª ed. Madrid. Ergon; 2008. p. 435-42.
- Basat Orellana E, Calvo Rey C. Coords. Documento de consenso sobre manejo de la viruela del mono en niños. 2022. Disponible en: <https://sepeap.org/documento-de-consenso-sobre-el-manejo-de-la-viruela-del-mono-en-ninos/>.

Bibliografía recomendada

- Silva Rico JC, Torres Hinojal MC. Diagnóstico diferencial de los exantemas. *Pediatr Integral*. 2014; XVIII: 22-36. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-antiores/publicacion-2014-01/diagnostico-diferencial-de-los-exantemas/>. Imprescindible revisión sobre diagnóstico diferencial de exantemas en la infancia. Los autores desarrollan una sistemática diagnóstica basada en las características del exantema, pero que se apoya en una historia clínica detallada con una anamnesis precisa, y la clínica acompañante, que hace que este artículo sea una herramienta básica para el pediatra.
- Codina Puig X. Exantemas. En: De la Flor i Brú J, Bras i Marquillas J, Ridao Redondo i Redondo M, Roger i Azemar M. *Pediatría en Atención Primaria*. Madrid. Ergon; 2018. p. 473-80. Capítulo de libro enfocado a Atención Primaria, en el que realiza una revisión pormenorizada y actualizada de los distintos exantemas en la infancia y que aporta figuras para enfocar el diagnóstico diferencial basadas en la clínica y en las características de los exantemas.
- Albuu Andrade Y. Exantemas. En: Muñoz Calvo MT, Hidalgo Vicario MI, Clemente Pollán J. *Pediatría extrahospitalaria. Fundamentos clínicos para atención primaria*. 4ª ed. Madrid. Ergon; 2008. p. 435-42. Revisión detallada de los exantemas en la infancia, con una visión desde Atención Primaria y una caracterización profunda de las distintas enfermedades que cursan con exantemas en la edad pediátrica.
- Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF. *Nelson Tratado de Pediatría*. 20ª ed. Barcelona. Elsevier España. 2016. Tratado de Pediatría clásico que no tiene un capítulo específico que aborde el diagnóstico diferencial de los exantemas en la infancia, pero realiza una revisión exhaustiva de cada una de las enfermedades exantemáticas que afectan a la infancia.

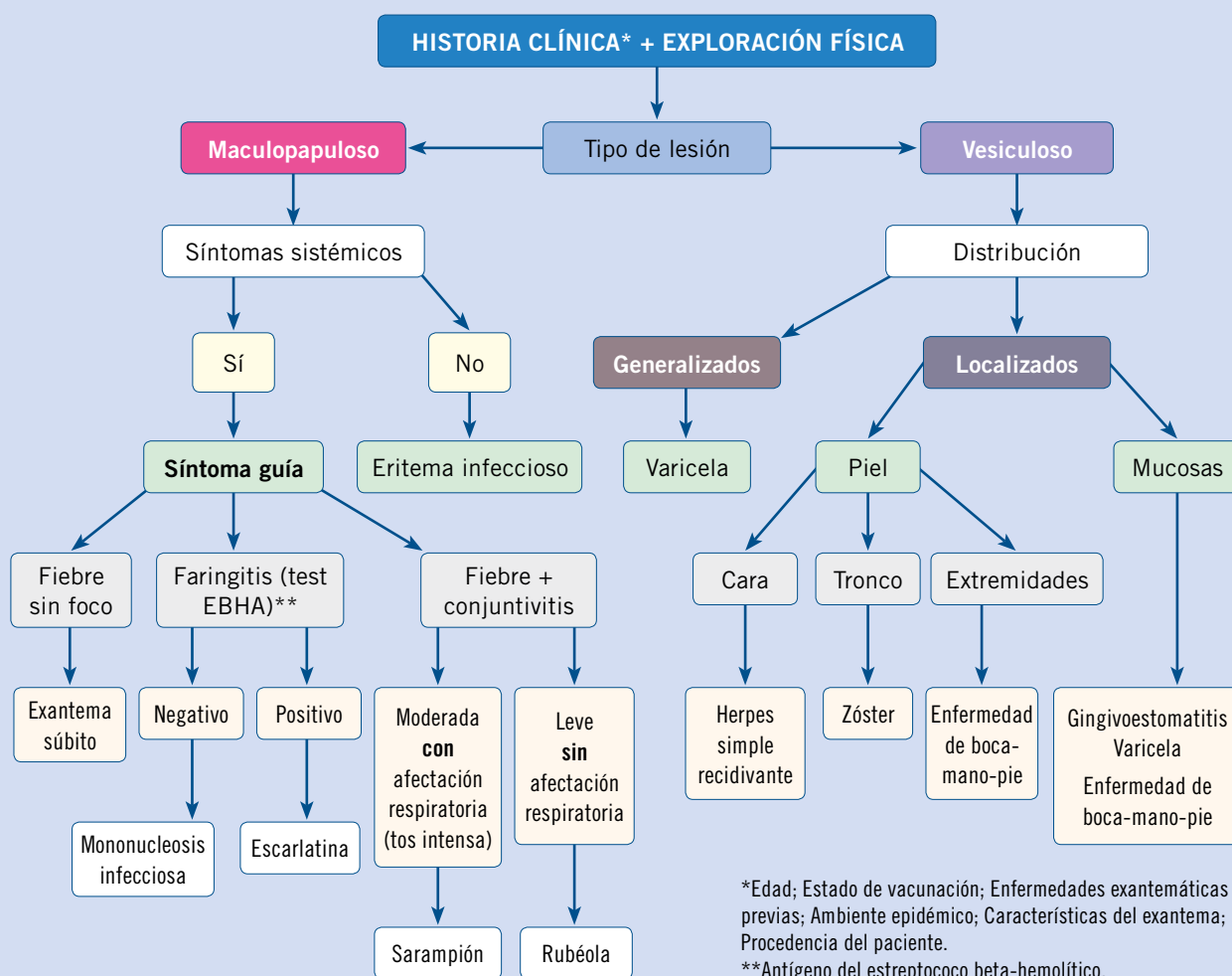
Caso clínico

Niño de 17 meses que acude a consulta por un cuadro de fiebre de hasta 39°C, de 3 días de evolución, que se acompaña de mucosidad, tos intensa e importante eritema conjuntival bilateral con fotofobia. Ha iniciado un exantema en la cara que se ha ido extendiendo hacia el resto del cuerpo en sentido craneocaudal.

Como antecedentes personales, cabe destacar que acude a guardería desde los 8 meses y que, como consecuencia de los múltiples procesos infecciosos que ha ido padeciendo desde el inicio en la escuela infantil, los padres interrumpieron el calendario vacunal desde los 11 meses en que se puso su última vacuna.

A la exploración, el niño presenta regular estado general con fiebre alta. Auscultación cardiopulmonar sin alteraciones. Otoscopia bilateral normal con faringe hiperémica sin exudados, enantema bucal. Intenso eritema conjuntival sin secreción ocular. Meníngeos negativos. Exantema generalizado maculopapuloso morbiliforme con confluencia en algunas zonas.

Algoritmo de exantemas víricos



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es. Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



Questionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Exantemas virales

33. La erupción variceliforme de Kaposi SE DEBE A:

- Infección por herpes virus varicela zóster en un niño con eczema.
- Infección por virus Coxsackie B en un niño con eczema.
- Infección por virus del herpes simple en un niño con eczema.
- Infección por virus del sarampión en un niño con eczema.
- Infección por adenovirus en un niño con eczema.

34. Niña de 2 años y 5 meses. Ha presentado fiebre alta de hasta 40°C durante 3 días y medio. No ha presentado tos, mucosidad, ni otros signos respiratorios ni de ningún otro tipo, tampoco fotofobia. La exploración es normal, salvo una faringe ligeramente roja con microadenias laterocervicales sin otra localización. A las pocas horas de estar afebril, los padres observan manchas en el cuerpo, por lo que acuden asustados a la consulta. En la exploración, se aprecia un exantema maculoso, sin tendencia a la confluencia, eritematoso de características morbiliformes y de distribución craneocaudal. El diagnóstico clínico MÁS PROBABLE es:

- Sarampión.
- Exantema súbito o roséola infantil.
- Rubéola.
- Mononucleosis infecciosa.
- Enfermedad de mano-pie-boca

35. Un exantema descrito como vesiculoso sobre un fondo eritematoso, con las vesículas con distribución

arracimada y que sigue una metámera, estamos HABLANDO DE:

- Herpes zóster.
- Varicela.
- Enfermedad de mano-pie-boca.
- Escarlatina.
- Picaduras de pulga.

36. Aunque la pueden producir otros virus, la enfermedad de mano-pie-boca, en la MAYORÍA de las ocasiones está producida por:

- Virus Coxsackie A16.
- Parvovirus B19.
- Virus del herpes simple en caso de que afecte a lactantes.
- Herpes virus varicela-zóster en caso de que afecte a lactantes.
- Virus de Epstein-Barr en inmunodeprimidos.

37. La primoinfección, por el virus del herpes simple en el lactante o niño pequeño, es asintomática o con apenas sintomatología en la mayoría de los casos, pero cuando hay clínica, la forma MÁS HABITUAL de presentación es:

- Encefalitis.
- Afectación ungueal.
- Inflamación del pulpejo de los dedos con pérdida de las uñas de los pies y, a veces, de las manos.
- Afectación oftálmica.
- Gingivostomatitis.

Caso clínico

38. ¿Cuál sería el diagnóstico clínico MÁS PROBABLE de este niño?

- Exantema súbito.
- Eritema infeccioso.
- Rubéola.
- Sarampión.
- Escarlatina.

39. ¿Cómo se realizaría su diagnóstico?, señale la respuesta CORRECTA:

- Solo se podrá realizar cuando se objetiven unos puntos blancos sobre el exantema bucal a nivel de los premolares.
- El diagnóstico se debe basar en la clínica del niño y en las características del exantema. Aunque si hubiera duda, se puede determinar una elevación de Ac IgM específicos entre 4 y 11 días después de la aparición del exantema, o bien con la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR).
- Solo se puede diagnosticar con el aislamiento del virus.
- Siempre hay que sospechar el diagnóstico ante una leucocitosis con linfocitos atípicos.
- Todas son correctas.

40. En cuanto a la prevención y tratamiento, señale la respuesta CORRECTA:

- Se recomienda inmunizar con 2 dosis de vacunas a partir de los 2 meses de edad.
- Se recomienda inmunizar con 1 dosis de vacuna a partir de los 15 meses de edad.
- La gravedad de la patología hace que sea necesario pautar tratamiento antiviral incluso en inmunocompetentes.
- Habitualmente, se trata con antivirales para evitar complicaciones.
- El tratamiento en inmunocompetentes es sintomático y la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda tratamiento con vitamina A en todos los pacientes con esta enfermedad.



El Rincón del Residente



caso clínico interactivo
www.sepeap.org

Coordinadores: S. Criado Camargo*, J.A. Soler Simón**,
L. García Espinosa*, M. García Boyano*
*Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid.
**Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid.

El Rincón del Residente es una apuesta arriesgada de Pediatría Integral. No hemos querido hacer una sección por residentes para residentes. Yendo más allá, hemos querido hacer una sección por residentes para todo aquel que pueda estar interesado. Tiene la intención de ser un espacio para publicaciones hechas por residentes sobre casos e imágenes clínicas entre otras. ¡Envíanos tu caso! Normas de publicación en www.sepeap.org

Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico

Ictericia e hipoglucemia en recién nacido a término. Diagnóstico diferencial

S. Ibáñez Marín*, A. Fenoy Rodríguez*,
N. Fernández Rosales**, J.L. Gómez Llorente***

*Residente de Pediatría. **Facultativo especialista adjunto de Neonatología.

***Facultativo especialista adjunto de Endocrinología Pediátrica.

Servicio de Endocrinología Pediátrica y Neonatología. Hospital Torrecárdenas. Almería



Resumen

Recién nacido a término con peso adecuado para edad gestacional, que presenta hipoglucemia sintomática a las 6 horas de vida. Antecedentes personales de interés: estreptococo del grupo B (SGB) materno positivo, antecedentes de hepatopatía en familia paterna. Hipotonía generalizada con tendencia al sueño. Control analítico: hipoglucemia con hiperbilirrubinemia directa y elevación de transaminasas.

Abstract

A full-term newborn with adequate birth weight is admitted for symptomatic hypoglycemia within the first 6 hours of birth. He presents generalized hypotonia and sleepiness. Relevant family history: maternal positive Group B Streptococcus (GBS) during pregnancy and paternal history of liver disease. Blood test: hypoglycemia, conjugated hyperbilirubinemia and hypertransaminasemia.

Caso clínico

Recién nacido a término, de 41 + 5 semanas de edad gestacional, con peso adecuado para la edad gestacional, que ingresa a las 6 horas de vida por hipoglucemia sintomática con una glucemia de 28 mg/dl, presentando dificultad para la ingesta y letargia. Como antecedentes familiares, la madre del paciente es una persona sana, de 20 años de edad en el momento de la gestación, sin gestaciones previas y con un grupo sanguíneo A positivo. El padre es una persona sana, aunque por rama paterna destaca lo siguiente: un primo tercero con diagnóstico de colestasis intrahepática familiar (gen

afectado *ABCB11*, mutaciones de significado incierto), una prima segunda fallecida por hepatopatía pendiente de filiar y un tío paterno con bazo accesorio y hepatomegalia. En cuanto a los antecedentes obstétricos y del parto, destaca: un embarazo controlado con serologías maternas negativas (VHB, lúes y VIH) y rubeola inmune, un cribado de estreptococo del grupo B (SGB) positivo con profilaxis antibiótica completa y 10 horas de bolsa rota antes del parto. El parto fue vaginal con un Apgar al nacimiento de 10/10, presentando una gasometría de pH de cordón con pH 7,2, exceso de bases de -3 mmol/L y ácido láctico de 2 mmol/L.

Exploración clínica

Al nacimiento presenta: peso de 3.425 g (p33); longitud de 48 cm (p4); y perímetro cefálico de 35 cm (p51) (percentiles según Intergrowth-21). En cuanto a la exploración física al nacer, destaca una hipotonía generalizada con tendencia al sueño, siendo el resto de la exploración neurológica normal. Así mismo, destaca también un tinte icterico generalizado, con ictericia conjuntival, sin hematomas ni petequias y una hepatomegalia de 1-2 cm. Por otra parte, presenta unos genitales normoconfigurados con pene de 3 cm y testes en bolsa, sin otros hallazgos patológicos en la exploración.

Exámenes complementarios

En la analítica realizada al nacimiento presenta: glucosa: 7 mg/dL; bilirrubina total: 7,51 mg/dL; bilirrubina directa: 1,23 mg/dL (16 % del total de bilirrubina); GOT: 125 UI/L; GPT: 18 UI/L; GGT: 151 UI/L; iones en rango de normalidad; PCR: 1,2 mg/L; y procalcitonina: 1,17 ng/mL. En el hemograma, a destacar: hemoglobina: 13,8 g/dL; leucocitos: 13.400/ μ L; y plaquetas: 244.000/ μ L, con una acidosis respiratoria y ácido láctico de 1,6 mmol/L.

Evolución

Precisa de aportes elevados de glucosa intravenosa pese a la mejoría de parámetros analíticos y cultivos negativos (hemocultivo, cultivo de LCR y urocultivo). En el contexto de hipoglucemia (25 mg/dL), se extrae muestra crítica donde destacan: insulina (1,75 μ UI/mL) y péptido C (0,99 ng/dL) bajos, cuerpos cetónicos no elevados, descenso de cortisol de 4,79 μ g/dL y GH de 1,75 ng/mL (patológico < 18 mcg/dL y < 20 ng/mL en hipoglucemia durante periodo neonatal, respectivamente). Se extrae una nueva muestra a los 6 días de vida en el contexto de una nueva hipoglucemia, incluyendo eje tiroideo y gonadal con T4L: 0,74 ng/dL; TSH: 2,2 μ UI/mL; FSH: 0,81 mUI/mL; LH: 1,99 mUI/mL; testosterona: 2,24 nmol/L (todos ellos en rango de normalidad). Prolactina normal según la edad a

los 5 días de vida entre 102-496 ng/mL. Tampoco presenta, por otro lado, alteraciones en el perfil lipídico. Se completa estudio con una ecografía abdominal y una gammagrafía de vías biliares sin hallazgos patológicos. Además, el estudio de metabolopatías solicitado no muestra alteraciones.

Con estos hallazgos analíticos, tras descartar errores innatos del metabolismo y patología infecciosa, se suspende la antibioterapia y ante la sospecha de insuficiencia hipofisaria, se inicia tratamiento con hidrocortisona con mejoría de la clínica de hipoglucemia. Posteriormente, se realiza retirada de la misma, controlándose la glucemia con nutrición enteral exclusiva. En los siguientes controles analíticos persiste: hiperbilirrubinemia (a expensas de bilirrubina directa), discreta elevación de aspartato aminotransferasa (AST/GOT), así como alteraciones iónicas (hiponatremia e hiperpotasemia) que precisan de corrección intravenosa, con gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) y fosfatasa alcalina (FA) en rango de normalidad.

El cuadro de hipoglucemia con ictericia precoz, sumado a los antecedentes familiares del paciente y la buena respuesta tras la retirada del tratamiento sustitutivo con hidrocortisona, hace plantearnos una patología hepática como primera opción diagnóstica, ampliando el estudio con un panel genético de patrón de colestasis, con control estrecho en consulta.

A los 30 días de vida requiere de nuevo ingreso ante la persistencia de episodios de hipoglucemia detectados por la familia (previo al alta se les entrega glucómetro para control de las mismas), siendo algunas de ellas sintomáticas que no responden a aportes enterales habituales de glucosa por letargia y rechazo de la ingesta. Se cursa nuevamente una muestra crítica, con los siguientes hallazgos: GH (2,17 mcg/dL) y cortisol (6,35 ug/dL) bajos en hipoglucemia, hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina directa ya conocida, con elevación progresiva de GGT y FA (valores máximos de 134 UI/L y 434 UI/L, respectivamente).

Diagnóstico

Dada la persistencia de hipoglucemia con un patrón de colestasis con alteración de GH y cortisol, se plantea como diagnóstico probable el déficit hipofisario, por lo que se

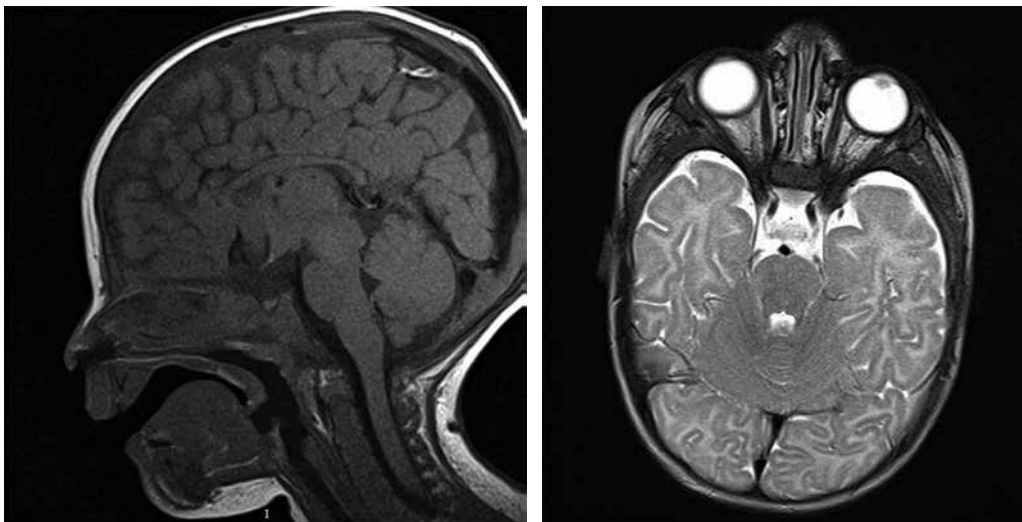


Figura 1. RMN cerebral: Cortes sagital y transverso de resonancia magnética, donde observamos un tallo hipofisario hipoplásico/ausente junto a nervios ópticos de pequeño calibre.

procede a la realización de RMN craneal (Fig. 1), con los siguientes hallazgos: hipoplasia de la adenohipófisis, neurohipófisis ectópica, tallo hipofisario hipoplásico/ausente y nervios ópticos de pequeño calibre, compatible con el diagnóstico de displasia septo-óptica. Se amplía entonces estudio con potenciales visuales, siendo patológicos, sugestivo de una afectación de ambas vías visuales. Además, se recibe el resultado del estudio genético de patrón de colestasis, con resultado negativo.

1. **¿Qué entidad no incluiría dentro del diagnóstico diferencial inicial en nuestro paciente?**
 - a. Sepsis precoz.
 - b. Errores innatos del metabolismo.
 - c. Encefalopatía hipóxico-isquémica.
 - d. Colestasis intrahepática familiar.
 - e. Hipoglucemia hiperinsulínica persistente neonatal.
2. **Dada la exploración clínica y analítica inicial junto a nuestra sospecha clínica, se inicia, al nacimiento, tratamiento con aportes de glucosa intravenosa, así como antibioterapia empírica (cefotaxima y ampicilina ante la sospecha de**

meningitis), ¿qué estudios complementarios solicitaría en este momento?

- a. Ecografía abdominal.
 - b. Cultivos (sangre, orina y LCR).
 - c. Si hipoglucemia, muestra crítica con perfil hormonal.
 - d. Gammagrafía de vía biliares.
 - e. Todas son correctas.
3. **¿Qué combinación de hallazgos clínicos y/o analíticos nos debería orientar hacia el diagnóstico de insuficiencia hipofisaria?**
 - a. Elevación de reactantes de fase aguda (PCR y procalcitonina).
 - b. Elevación de GGT y bilirrubina directa (patrón de colestasis).
 - c. Hipoglucemia y alteración del perfil hormonal (cortisol y GH bajos).
 - d. b y c son correctas.
 - e. Todas son correctas.



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria

Respuestas correctas

Pregunta 1. Respuesta correcta: c. Encefalopatía hipóxico-isquémica.

Comentario

En la alteración del estado de conciencia en el contexto de la encefalopatía hipóxico-isquémica, debemos de tener en cuenta los antecedentes perinatales. Aquellos que nos indican riesgo de pérdida de bienestar fetal son: acidosis fetal, con pH de cordón menor de 7,1 y exceso de bases menor de -10, alteraciones cardiotocográficas, distrés respiratorio al nacimiento o puntuación en el test de Apgar baja, en particular menor de 3 a los 5 minutos. En nuestro caso, no encontramos dichos antecedentes que nos orienten a una situación de sufrimiento fetal y a una posterior enfermedad hipóxico-isquémica: no fue necesaria reanimación al nacimiento, la gasometría de pH de cordón fue normal y el paciente presentó un intervalo libre de clínica (ingresa a las 6 horas de vida, permaneciendo previamente con un adecuado nivel de conciencia, con una correcta tolerancia enteral, sin signos de distrés ni otra sintomatología). El resto de opciones sí formarían parte del diagnóstico diferencial, teniendo en cuenta la sospecha clínica de nuestro paciente.

Pregunta 2. Respuesta correcta: e. Todas son correctas.

Comentario

Este conjunto de pruebas nos orienta en las distintas patologías que debemos tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de nuestro caso, mencionadas en la pregunta anterior.

La ecografía abdominal y la gammagrafía de vías biliares nos ayudan en el diagnóstico de atresia de vías biliares, los cultivos serán necesarios ante la sospecha de un cuadro séptico y la muestra crítica con perfil hormonal nos orientará ante las posibles causas endocrino-metabólicas de hipoglucemia en nuestro paciente (hiperinsulinismo y/o alteraciones hormonales).

Pregunta 3. Respuesta correcta: d. b y c son correctas.

Comentario

Aunque la causa de la colestasis en pacientes con hipopituitarismo no se ha esclarecido, se postula que el déficit de GH podría reducir la síntesis de sales biliares y alterar la estructura del canalículo biliar, lo cual, junto con el déficit de cortisol y tiroxina en el contexto del panhipopituitarismo, alteraría el metabolismo de los ácidos biliares, dando lugar a un patrón de colestasis. Por otro lado, la alteración del eje corticotropo y somatotropo puede dar lugar a una respuesta inadecuada ante un estado de hipoglucemia, sin llegar a activarse los mecanismos contrarreguladores (elevación de cortisol y GH). La elevación de reactantes de fase aguda nos orientaría hacia un cuadro infeccioso.

Diagnóstico diferencial

El cuadro de hipoglucemia neonatal precoz, ictericia, hipertransaminasemia con afectación clínica, en un paciente neonatal con factores de riesgo infecciosos (SGB positivo materno) debe de hacernos plantear un cuadro séptico como etiología del cuadro clínico, con inicio precoz de antibiotera-

Tabla I. Diagnóstico diferencial de ictericia e hipoglucemia planteado en nuestro caso

	Hipoglucemia	RFA	Marcadores bioquímicos	Diagnóstico
Sepsis precoz	++	++	- Leucocitos - o + - Neutrófilos - o + - Plaquetas - - GOT y GPT ++ - Bilirrubina indirecta ++	- Cultivos + (hemocultivo, urocultivo o cultivo LCR)
Errores innatos del metabolismo	++	--	Según patología alteraciones en: - Láctico / Amonio - Cuerpos cetónicos - Ácidos orgánicos	- Según patología de base
Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP)	--	--	Según fenotipo (a CIFP 1, 2 o 3): - GGT N o + - FA + - BD++ - AB séricos ++ - Alfa-fetoproteína N o +	- Biopsia hepática - Estudio genético
Insuficiencia hipofisaria	++	--	- BD ++ - GGT N o - - PRL (62 %)	- Déficit hormonal (cortisol/GH/TSH/LH/FSH) - Estudio de imagen (RMN craneal)
Atresia vías biliares	--	--	- BD ++ - GGT / FA ++ - Alfa-fetoproteína ++	- Gammagrafía vías biliares - Colangiografía intraoperatoria

GOT / AST: aspartato aminotransferasa; GPT/ALT: alanina aminotransferasa; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; BD: bilirrubina directa; FA: fosfatasa alcalina; AB: ácidos biliares; PRL: prolactina; RFA: reactantes de fase aguda.

pia. Además, deberán plantearse otros posibles diagnósticos como: errores innatos del metabolismo, deficiencias hormonales y, en este caso, alteraciones hepáticas, dados los antecedentes familiares de nuestro paciente. Ante la persistencia de hipoglucemia, el desarrollo de un patrón de colestasis, la alteración hormonal y los hallazgos de RMN, se concluye el diagnóstico de displasia septo-óptica (Tabla I).

Tratamiento

Tras el diagnóstico, se procede al inicio de tratamiento con hormona de crecimiento (0,025 mg/kg/d) e hidrocortisona (9 mg/m²/día). Presenta buena evolución posterior, con mejoría clínica de la hipoglucemia e ictericia y normalización de enzimas hepáticas.

Discusión

La prevalencia del patrón de colestasis neonatal se estima en torno a 1 de cada 2.500 recién nacidos vivos y se define como la reducción del flujo biliar, al menos, durante 14 días, en el curso de los primeros 90 días de vida. Dentro de los hallazgos destaca ictericia con hiperbilirrubinemia conjugada (elevación de bilirrubina directa mayor de 2 mg/dL o su incremento mayor del 20 % de la bilirrubina total) con elevación de GGT y fosfatasa alcalina⁽¹⁾.

De forma general, la causa más frecuente de colestasis, en niños con patología neonatal importante, sería la inmadurez hepática asociada a diferentes causas, como: prematuridad, cardiopatía, infección, cirugía, nutrición parenteral, etc. En el recién nacido o lactante sin patología neonatal, las causas más frecuentes son: en primer lugar, la atresia biliar extrahepática; y, en segundo lugar, el déficit de alfa-1-antitripsina, seguidas del síndrome de Alagille y de la colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP). El diagnóstico diferencial de las distintas entidades que presentan colestasis puede ser complicado; ya que, a menudo, se solapan los rasgos clínicos, bioquímicos e histológicos. Se aconseja, por tanto, ingreso hospitalario para observación y diagnóstico más rápido, ya que es prioritario el diagnóstico precoz de aquellas entidades con posibilidad de tratamiento específico (atresia biliar, galactosemia, tirosinemia, panhipopituitarismo, etc.)⁽²⁾.

La displasia septo-óptica (DSO) o síndrome de De Morsier es una enfermedad congénita e infrecuente, con una incidencia de 1 por cada 10.000 nacidos vivos. La mayoría de los casos tienen una presentación esporádica, aunque se han descrito casos familiares, en su mayoría relacionados con mutaciones en el gen *HESX1* (3p21.2-p21.1), tanto homocigotas (transmisión autosómica recesiva) como heterocigotas (transmisión autosómica dominante)⁽³⁾.

La tríada clásica de la DSO se describe como: hipoplasia de uno o ambos nervios ópticos, malformaciones cerebrales de la línea media y disfunción hipotálamo-hipofisaria. Tan solo el 30 % de los pacientes presentan la tríada completa. Dentro de las alteraciones neurológicas destacan: convulsiones y/o epilepsia, retraso del desarrollo o parálisis cerebral. Por otro lado, la disminución de la agudeza visual, estrabismo, nistagmos, microftalmia o coloboma son hallazgos frecuentes en estos pacientes. Las alteraciones hipofisarias no tienen una

manifestación uniforme. Se asocia a panhipotuitarismo entre un 60-80 % de los pacientes afectados de DSO, con afectación más usual del eje somatotro (GH) y corticotro (ACTH y cortisol), como ocurre en nuestro caso. Debe realizarse vigilancia del perfil tiroideo y gonadotropo, ya que también se describen casos con afectación de los mismos⁽⁴⁾.

Centrándonos en nuestro caso, debemos destacar algunos aspectos importantes que dificultan el diagnóstico final de nuestro paciente. En situación de hipoglucemia, nuestro paciente presentó en todo momento cuerpos cetónicos negativos, lo cual, siguiendo los algoritmos clásicos de hipoglucemia, nos orientaría a dos situaciones: hiperinsulinismo o alteraciones de la beta oxidación. Sin embargo, no debemos perder de vista la edad de nuestro paciente, ya que la capacidad de producción de cuerpos cetónicos en el contexto de hipoglucemia en este rango de edad, puede estar limitada por su inmadurez⁽⁵⁾.

A la hora de interpretar los valores de cortisol, encontramos publicados artículos en los que se describe un cuadro clínico denominado insuficiencia adrenal transitoria. Esta se describe como una incapacidad de los recién nacidos críticamente enfermos para la producción de cortisol en situaciones de estrés, por la transición que sufre su eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) de la vida fetal a la vida extrauterina. Esta insuficiencia neonatal transitoria en nuestro paciente, podría haber justificado los niveles bajos de cortisol encontrados al inicio del diagnóstico ante el empeoramiento clínico que presentó en el contexto de un posible cuadro séptico⁽⁶⁾.

A destacar, también, la precocidad de la ictericia y el predominio inicial de bilirrubina indirecta en nuestro paciente, ya que esta podría estar presente en el contexto de otras patologías más frecuentes, como un cuadro infeccioso. Hasta donde alcanza nuestro conocimiento, existen pocas series de casos publicadas y la mayoría hablan de una edad media de presentación de la ictericia mayor a la de nuestro caso. De dichas revisiones, los pacientes que tuvieron una presentación precoz muestran inicialmente predominio de patrón indirecto de la ictericia, dando lugar al retraso del diagnóstico de colestasis y dificultando el diagnóstico final^(7,8).

La causa de la colestasis en pacientes con hipopituitarismo no se ha esclarecido. Según nuestra revisión bibliográfica, el déficit de GH podría reducir la síntesis de sales biliares y alterar la estructura del canalículo biliar, acompañado del déficit de cortisol y tiroxina, ambas hormonas necesarias para el metabolismo de los ácidos biliares^(9,10).

Conclusión

Ante el hallazgo de colestasis neonatal, aunque infrecuente, debemos plantear el déficit hormonal como causa de la misma. En la población neonatal, por sus características y su inmadurez fisiológica, la interpretación de los hallazgos hormonales debe ser cuidadosa, llegando a ser difícil de valorar. Para el diagnóstico de panhipopituitarismo, serán necesarios estudios complementarios como RMN, posibilitando en nuestro caso, el diagnóstico de displasia septo-óptica. El tratamiento sustitutivo hormonal debe instaurarse lo antes posible, cursando generalmente con regresión completa del cuadro de colestasis.

Palabras clave

Recién nacido; Hipoglucemia; Ictericia; Displasia septo-óptica.

Newborn; Hypoglycemia; Jaundice; Septo-Optic Dysplasia.

Bibliografía

1. Toro-Monjaraz EM, Zárate-Mondragón F, Cervantes-Bustamante R, Montijo-Barrios E, Ramírez Mayans J. Síndrome colestásico neonatal prolongado secundario a panhipopituitarismo. Informe de un caso y revisión de la literatura. *Acta Pediatr Mex.* 2012; 33: 154-7.
2. De la Vega A, Frauca Remacha E. Síndrome colestático. Actitud diagnóstico-terapéutica. *Pediatr Integral.* 2015; XIX: 168-79. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-03/sindrome-colestatico-actitud-diagnostico-terapeutica/>.
3. Webb E, Dattani M. Espectro de la displasia septo-óptica. *Orphanet.* 2010. Disponible en: https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=3157.
4. Hernández-Almeida S, Dorado López-Rosado A, Muñoz-Gallego A, López-López C, Tejada-Palacios P. Displasia septo-óptica: alteraciones oftalmológicas en una serie de 5 casos. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2022; 97: 28-33.
5. Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, et al. Re-Evaluating "Transitional Neonatal Hypoglycemia": Mechanism and implications for Management. *J Pediatr.* 2015; 166: 1520-5.
6. Fernández E, Montman R, Watterberg K. ACTH and cortisol response to critical illness in term and late preterm newborns. *J Perinatol.* 2008; 28: 797-802.
7. Binder G, Martin DD, Kanther I, Ranke MB. The course of neonatal cholestasis in congenital combined pituitary hormone deficiency. *J Pediatr Metabol.* 2007; 20: 695-702.
8. Ellaway CJ, Slink M, Cowell CT, Gaskin KJ, Kamath KR, Dorney S, et al. Cholestatic jaundice and congenital hypopituitarism. *J. Paediatr Child Health.* 1995; 31: 51-3.
9. Chan U, Chan WT, Ting WH, Ho CS, Liu HC, Lee HC. Cholestasis caused by panhypopituitarism and acquired cytomegalovirus infection in a month-old male infant: a case report. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96: e6757.
10. Braslavsky D, Keselman A, Galoppo M, Lezama C, Chiesa A, Galoppo C, et al. Neonatal cholestasis in congenital pituitary hormone deficiency and isolated hypocortisolism: characterization of liver dysfunction and follow-up. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011; 55: 622-7.



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria

Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico

Niña con desviación ocular y alteración de la marcha



M. Abad Espadas*, M.P. Martín-Tamayo Blázquez**,
M. Rodríguez López*, E. Pérez García de Blanes*

*Residente de Pediatría. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Cádiz

**FEA Pediatría. Unidad de Neuropediatría. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Cádiz

Resumen

Niña de 8 años que acude al servicio de Urgencias por presentar, de forma aguda: inestabilidad de la marcha, supraversion de ojo izquierdo con dolor periocular y visión borrosa. Destacamos la importancia de la exploración neurológica y planteamos una serie de preguntas para el diagnóstico y manejo del caso.

Abstract

An 8-year-old girl attended the Emergency Department because of acute gait instability, supraversion of the left eye with periocular pain and blurred vision. We highlight the importance of neurological examination and pose a series of questions for diagnosis and case management.

Caso clínico

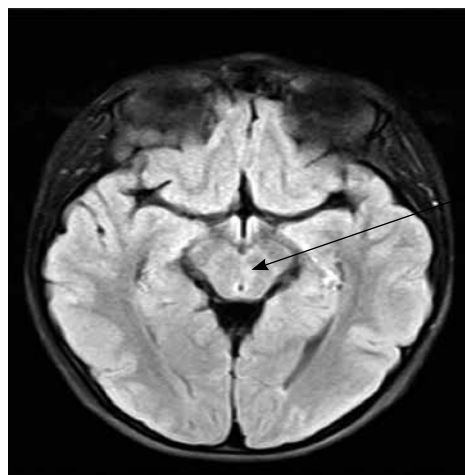
Niña de 8 años con síndrome de Down, sin otros antecedentes de interés, que consulta por episodio agudo de inestabilidad de la marcha con lateralización hacia la derecha, acompañado de visión borrosa con supraversion del ojo izquierdo. Afebril, no refiere cuadros infecciosos, vacunaciones recientes, ni traumatismos en días previos. Niega ingesta de tóxicos. En la exploración física presenta constantes normales. Destaca desviación del ojo izquierdo hacia arriba con limitación para la infraversión y midriasis izquierda. Movilidad de ojo derecho normal. Resto de pares craneales normales. Marcha inestable con lateropulsión hacia la derecha. Romberg negativo. Reflejos conservados. Resto de exploración normal.

Los exámenes complementarios realizados fueron: hemograma, bioquímica y coagulación normales. Tóxicos en orina normales. TAC y AngioTAC sin hallazgos patológicos.

1. La clínica que presenta esta paciente se corresponde con:
 - a. Parálisis completa del III par izquierdo.
 - b. Parálisis del VI par izquierdo.
 - c. Parálisis facial periférica.
 - d. Parálisis incompleta del III par craneal izquierdo con hemiataxia derecha.
 - e. a y c son correctas.
2. Ante una parálisis incompleta del III par craneal con hemiataxia contralateral, debemos pensar en:
 - a. Síndrome de Claude.
 - b. Síndrome de Benedikt.
 - c. Síndrome de Weber.
 - d. Síndrome de Parinaud.
 - e. Síndrome de Horner.
3. Ante esta clínica y una vez diagnosticado de síndrome de Claude el principal diagnóstico de sospecha sería (Fig. 1):
 - a. Encefalomiелitis aguda diseminada.

- b. Infarto cerebral hemisférico.
- c. Hematoma subdural.
- d. Infarto cerebral mesencefálico.
- e. Hemorragia subaracnoidea.

4. La prueba diagnóstica de elección en este caso sería:
 - a. RM craneal.
 - b. Rx craneal.
 - c. TAC craneal.
 - d. Arteriografía.
 - e. Electroencefalograma.
5. En cuanto al tratamiento, ¿cuál sería el tratamiento de elección en este caso?
 - a. Ácido acetilsalicílico (AAS).
 - b. Fibrinólisis.
 - c. Trombectomía.
 - d. Heparina.
 - e. c y d son correctas.



Infarto mesencefálico

Figura 1.
Infarto mesencefálico.

Respuestas correctas

Pregunta 1. Respuesta correcta: d. Parálisis incompleta del III par craneal izquierdo con hemiataxia derecha.

Comentario

La dificultad para la infraversión del ojo izquierdo junto con midriasis izquierda, nos orienta hacia una afectación incompleta del III par, ya que no se aprecia afectación del resto de movimientos extraoculares ni palpebrales. Presenta, además, una hemiataxia derecha, ya que asocia inestabilidad de la marcha con lateropulsión a la derecha. No se trata de una parálisis del VI par, puesto que no tiene dificultad para abducir el ojo. No es tampoco una parálisis facial periférica, porque no hay afectación de la mímica facial (no presenta desviación de la comisura bucal y puede cerrar el ojo).

Pregunta 2. Respuesta correcta: a. Síndrome de Claude.

Comentario

El síndrome de Claude es producido por el infarto de la porción dorsomedial del mesencéfalo, debido a la oclusión de ramas perforantes pequeñas de la arteria cerebral posterior. Cursa con parálisis e incoordinación del nervio oculomotor común ipsilateral, acompañado de hemiataxia contralateral de miembros superiores e inferiores.

El síndrome de Benedikt es un síndrome mesencefálico localizado en la región dorsal del tegmento mesencefálico y caracterizado por parálisis del III par craneal con hemiparesia y temblor contralaterales.

El síndrome de Weber es un síndrome mesencefálico producido por la afectación del haz corticoespinal y corticobulbar del pedúnculo mesencefálico, caracterizado clínicamente por parálisis del nervio oculomotor común ipsilateral, acompañado de hemiparesia o hemiplejía contralateral.

El síndrome de Parinaud es un síndrome mesencefálico por afectación del *tectum* y la sustancia gris periacueductal, que cursa con: parálisis de la mirada hacia arriba, disociación de la respuesta pupilar y nistagmo de convergencia que no se encuentra presente en la paciente.

El síndrome de Horner es un síndrome neurológico que se caracteriza por la tríada: miosis pupilar incompleta, ptosis palpebral y anhidrosis facial, debido a la lesión de la vía oculosimpática.

Pregunta 3. Respuesta correcta: d. Infarto cerebral mesencefálico.

Comentario

La presentación aguda junto con el diagnóstico clínico de síndrome de Claude, hace que la principal sospecha sea un cuadro isquémico mesencefálico. La encefalomielitis aguda diseminada es una enfermedad generalmente monofásica, con desmielinización aguda del SNC y afectación de ganglios de la base y sustancia gris cortical, tras una enfermedad febril previa o una inmunización. Suele presentarse con síntomas sistémicos, asociado a síntomas neurológicos de inicio abrupto y encefalopatía con afectación cortical. En nuestro caso, la paciente no presentaba: desencadenante previo, cuadro cons-

titucional, signos de encefalopatía ni afectación cortical. No se trata de un infarto cerebral hemisférico, ya que la clínica apunta a un síndrome mesencefálico. No se trata de un hematoma subdural, porque presenta un buen nivel de consciencia, no se ven imágenes compatibles en la TAC y no consta ningún antecedente de traumatismo previo; y, por último, tampoco se trata de una hemorragia subaracnoidea, porque no refiere: cefalea intensa, vómitos ni alteración de la consciencia y en la TAC no se evidencian imágenes compatibles.

Pregunta 4. Respuesta correcta: a. RM craneal.

Comentario

La RM craneal establece un diagnóstico precoz, identificando los infartos especialmente con técnicas de difusión ponderada y perfusión que tienen mayor sensibilidad y especificidad. Se sugiere que, para no demorar los tiempos útiles de la terapia de reperfusión, se lleven a cabo protocolos de RM rápidos, que incluyan secuencias específicas para detectar precozmente isquemias y hemorragias. La TAC craneal presenta una serie de limitaciones, entre las que destacan: la escasa sensibilidad para la detección temprana de tejido isquémico en las primeras 24 horas y la poca definición en las imágenes de fosa posterior. La arteriografía es un método invasivo con menor resolución en territorio posterior y vasos pequeños intracraneales. Ni la radiografía de cráneo ni el electroencefalograma sirven para identificar alteraciones en la perfusión cerebral.

Pregunta 5. Respuesta correcta: a. Ácido acetilsalicílico (AAS).

Comentario

El tratamiento de elección sería el AAS en las primeras 24 horas para evitar la extensión del trombo. La paciente fue tratada con AAS a 7 mg/kg/día, presentando recuperación completa a los pocos meses del inicio del tratamiento. El uso de fibrinolíticos no se recomienda actualmente, debido fundamentalmente: al retraso diagnóstico de los ictus pediátricos, la variedad etiológica y las diferencias en el sistema de coagulación con respecto a los adultos. No obstante, debido a que existen estudios que avalan su eficacia y seguridad en niños, la trombólisis en el ictus pediátrico puede usarse en casos seleccionados. Sin embargo, en el caso de nuestra paciente, no cumple criterios, ya que se desconoce la hora de inicio de los síntomas. La trombectomía solo se usa cuando hay oclusión de gran vaso y, en este caso, no se ven alteraciones importantes de reperfusión en el AngioTAC. Por otro lado, la heparina no estaría indicada, ya que no presenta: disección arterial, embolia por cardiopatía, anomalías protrombóticas ni trombosis venosa profunda.

Discusión

Ante un paciente pediátrico con un déficit neurológico agudo, estamos obligados a descartar en primer lugar un evento cerebrovascular. La exploración neurológica en estos pacientes es fundamental para la adecuada orientación clínica. La afectación del III par craneal asociada a hemiataxia

contralateral, debe hacernos pensar en un síndrome mesencefálico. Las etiologías más frecuentes de estos síndromes son: infartos, aneurismas y otros fenómenos compresivos, como hematomas extradurales y neoplasias intracraneales. Aunque en la práctica habitual, la prueba de imagen inicial ante una sospecha de lesión isquémica es la TAC craneal, cuando la sospecha clínica sea de lesión en la fosa posterior, debido a la poca sensibilidad de esta prueba en esa región anatómica, debemos decantarnos por una RM craneal con difusión. La resonancia cerebral identifica de manera precoz los infartos, siendo muy importante utilizar protocolos de RM rápidos que incluyan: secuencia de difusión (DWI-ADC) para detectar precozmente isquemias, secuencias potenciadas en susceptibilidad paramagnética (SWI) para detectar hemorragias y T2 y angiorresonancia (ARm) para valoración del territorio vascular. El tratamiento depende del tiempo transcurrido entre el momento en el que se ha producido el infarto y el momento en el que se diagnostica. En la mayoría de los casos, se trata con ácido acetilsalicílico en las primeras 24 horas, para evitar la extensión del trombo.

Los síndromes mesencefálicos son eventos clínicos muy infrecuentes en la población y excepcionales en Pediatría.

Se caracterizan por un cuadro clínico reconocible, por lo que su diagnóstico orienta, de manera adecuada y precoz, los exámenes complementarios y el manejo de estos pacientes.

Palabras clave

Accidente cerebro vascular; Síndrome de Down.
Stroke; Down's syndrome.

Bibliografía

- Kakkar C, Kakkar S, Saggar K, Goraya J.S. Paediatric brainstem: A comprehensive review of pathologies on MR imaging. *Insights Imaging*. 2016. 7: 505-22.
- Küker W, Weise J, Krap H, Schmidt F. MRI characteristics of acute and subacute brainstem and thalamic infarctions: value of T2- and diffusion-weighted sequences. *J Neurol*. 2002; 249: 33-42.
- Sciacca S, Lynch J, Davagnanam I, Barker R. Midbrain, Pons, and Medulla: Anatomy and Syndromes. *RadioGraphics*. 2019; 39: 1110-25.
- Montalvo JP, Montalvo PS, Moreira DV. Síndrome de Weber, Etiología Infrecuente y Resolución Espontánea. *Rev. Ecuat. Neurol*. 2015; 24: 1-3.
- Muros C, Pagnini MC, Margan MM, Miquelini A, Bottaro F, Reisin R. Síndrome de Claude: III par incompleto y ataxia contralateral. *Medicina (B. Aires)*. 2022; 82: 445-7.



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



Cambios etiológicos, manifestaciones infrecuentes y presentaciones atípicas de enfermedades infecciosas frecuentes

A. Martínez Roig, F. Moraga-Llop

Pediatría. Barcelona

Resumen

Las enfermedades infecciosas han experimentado cambios importantes en los últimos 50 años por varios motivos: la aparición de nuevos agentes patógenos, los cambios etiológicos en algunas enfermedades que han pasado a ser síndromes, las vacunaciones que se han implementado y que han originado una drástica disminución de la incidencia de algunas de ellas y la disponibilidad de mejores métodos de diagnóstico microbiológico, virológico y serológico, que permiten confirmar la etiología de un mayor número de infecciones. Además, es importante conocer las manifestaciones clínicas infrecuentes y las presentaciones atípicas de enfermedades infecciosas frecuentes. Estas se relacionan, en especial, con la edad (lo atípico globalmente es típico para un grupo de edad determinado) o con la inmunización previa (formas modificadas o abortivas de enfermedades inmunoprevenibles). Se comentan algunas de estas infecciones: los síndromes exantemáticos, el sarampión, la varicela, la enfermedad meningocócica, la tosferina y el síndrome pertusoide, y la gripe. Se añade una tabla que recoge otros microorganismos con manifestaciones clínicas infrecuentes y presentaciones atípicas.

Abstract

Infectious diseases have undergone major changes in the last 50 years for several reasons: the emergence of new pathogens, etiological changes in some diseases that have become syndromes, vaccinations that have been implemented leading to a dramatic decrease in the incidence of some diseases, and the availability of better microbiological, virological and serological diagnostic methods, which allow confirmation of the etiology of a greater number of infections. In addition, it is important to be aware of infrequent clinical manifestations and atypical presentations of common infectious diseases. These are related, in particular, to age (the overall atypical is typical for a given age group) or to previous immunization (modified or abortive forms of immunopreventable diseases). Some of these infections are discussed: exanthematous syndromes, measles, chickenpox, meningococcal disease, whooping cough and pertussis syndrome and influenza. A table has been added with other microorganisms with the uncommon clinical manifestations and atypical presentations that may occur.

Palabras clave: Exantemas infecciosos; Sarampión; Varicela; Enfermedad meningocócica; Tosferina; Gripe.

Key words: *Infectious exanthems; Measles; Varicella; Meningococcal disease; Pertussis; Influenza.*

Introducción

Las enfermedades infecciosas han experimentado cambios importantes en los últimos 50 años, debido: a la aparición de nuevos agentes patógenos, a cambios etiológicos en

algunas enfermedades que han pasado a ser síndromes, a las vacunaciones que se han implementado y que han originado una drástica disminución de la incidencia de algunas de ellas (sarampión, rubeola, varicela, hepatitis B); y a la disponibilidad de mejores métodos de

diagnóstico microbiológico, virológico y serológico, que permiten confirmar la etiología de un mayor número de infecciones.

A modo de ejemplo de cambios etiológicos, la enfermedad de Gianotti-Crosti, inicialmente descrita como una

infección causada por el virus de la hepatitis B, casi no se observa ahora en nuestro medio, gracias a la inclusión de la vacuna de la hepatitis B en el calendario de inmunizaciones sistemáticas desde los años 1980; no obstante, también otros virus originan este cuadro clínico, por lo que ahora hablamos de síndrome de Gianotti-Crosti. Igualmente, en una enfermedad bacteriana como la tosferina, han aparecido cuadros clínicos *pertussis-like* que se engloban como síndrome pertusoide, de predominio vírico.

Además, se comentan otras peculiaridades clínicas de algunas infecciones que son motivo frecuente de consulta en Pediatría de Atención Primaria. Por una parte, las manifestaciones clínicas infrecuentes que deben conocerse: una infección meningocócica puede presentarse como una conjuntivitis hiperaguda y purulenta que, a veces, es la primera fase de una enfermedad meningocócica invasiva. Por otra parte, las presentaciones atípicas de enfermedades que se relacionan, en especial, con la edad o con la vacunación previa. La gripe es diferente en la población pediátrica según los grupos de edad: en el lactante y en el niño pequeño no se puede aplicar la definición de caso de gripe. Sin embargo, estas formas "atípicas" de gripe, denominadas así por comparación con las que aparecen en otras edades, son realmente "típicas" en estos grupos de edad. Entre las enfermedades inmunoprevenibles, la epidemiología y la clínica del sarampión y de la varicela han cambiado debido a la inmunización, y hay que considerar las formas modificadas (o abortivas) de estas infecciones por la administración previa de inmunoglobulina o por la vacunación⁽¹⁻⁴⁾.

De las enfermedades exantemáticas a los síndromes exantemáticos

Las enfermedades exantemáticas de etiología infecciosa, un capítulo clásico y frecuente de la paidoinfectología, se denominaron inicialmente como "propias" de la infancia, si bien se pueden observar a cualquier edad, aunque en la edad adulta de manera infrecuente.

La evolución de algunas de estas infecciones ha llevado a que lo que, antes era una enfermedad, se haya convertido en un síndrome con varios tipos de virus



Figura 1. Exantema característico del megaeritema epidémico.

y, a veces, bacterias, como posibles agentes causantes. Las enfermedades exantemáticas se han convertido, pues, en síndromes exantemáticos; un ejemplo de las transformaciones experimentadas en la infectología pediátrica. Como ya se ha comentado, el exantema característico de la enfermedad de Gianotti-Crosti, inicialmente causado por el virus de la hepatitis B, se debe hoy a otros virus que hoy se pueden ya determinar, el llamado síndrome de Gianotti-Crosti^(1,3,4).

Infecciones por parvovirus B19. No todo es megaeritema epidémico^(1,3-9)

Megaeritema epidémico

Sinonimia: megaeritema (o megaeritema) epidémico o infeccioso, eritema infeccioso, quinta enfermedad.

Clínica: periodo prodrómico: manifestaciones gripales 3-10 días antes de la erupción. Periodo de estado: afebril, exantema eritematoso en ambas mejillas (aspecto de niño abofeteado) que respeta la zona perioral. A los 2-3 días, erupción festoneada o cartográfica en el tronco, las nalgas y las extremidades, que dura 4-8 días, con posibilidad de reactivación en las 2-3 semanas siguientes (Fig. 1);

a veces, pruriginoso y con enantema ocasional. Poliartralgias o artritis asociadas, principalmente en mujeres adolescentes (10 %). Complicaciones: infrecuentes en el niño sano. Pueden aparecer: anemia, leucocitopenia, trombocitopenia, vasculitis, miocarditis, encefalitis y glomerulonefritis. En pacientes con hemoglobinopatías, anemia aplásica. En inmunodeprimidos, mayor gravedad y persistencia de la infección.

Otros exantemas por parvovirus B19

- Síndrome papulopurpúrico en guante y calcetín: fiebre, edema y eritema en las manos y los pies, petequias o pápulas purpúricas en las palmas de las manos hasta la muñeca y las plantas de los pies hasta el tobillo, pero que pueden extenderse por las extremidades, dolor, enantema con úlceras bucales y linfadenopatía (Fig. 2). Pueden aparecer bullas y úlceras en la mucosa bucal, los labios y la lengua, así como eritema faríngeo o petequias en el paladar. En un 20 % de los casos se acompaña de linfadenopatías. Duración aproximada de 1-2 semanas. Este síndrome puede estar causado también por otros virus:



Figura 2. Síndrome papulopurpúrico en guante y calcetín por parvovirus B19.



Figura 3. Exantema petequial por parvovirus B19.

Epstein-Barr, hepatitis B, herpes simple y citomegalovirus. También puede formar parte de una reacción medicamentosa.

- Exantema petequial: se acompaña de fiebre y consta de elementos de un tamaño no superior a 2 mm, con dos tipos de presentaciones, una difusa por cualquier parte del cuerpo y otra con confluencia de elementos en algunas zonas y sin presencia de necrosis (Fig. 3).
- Exantema rubeoliforme o morbiliforme: no suele acompañarse de manifestaciones respiratorias ni oculares. En algunos casos pueden aparecer algunas manchas en la mucosa bucal, semejantes a las de Koplik, que pueden crear confusión diagnóstica en el caso de los exantemas de tipo morbiliforme; no obstante, la ausencia de manifestaciones respiratorias y la presentación hacia el quinto o sexto día del inicio de la enfermedad pueden ayudar a establecer la orientación diagnóstica clínica.
- Síndrome de Gianotti-Crosti o acrodermatitis papulosa infantil (API): pápulas o papulovesículas, monomorfos, de localización acral, lisas, de 1-10 mm, de color carne o sonrosadas, simétricas, con duración de 10 o más días, localizadas en la cara, las mejillas, los lóbulos de las orejas y las extremidades.
- Síndrome mononucleósico con afectación hepática.

Exantema súbito. De la enfermedad al síndrome⁽¹⁻⁴⁾

Sinonimia: *roseola infantum*, exantema crítico posfebril del tercer día, sexta enfermedad.

Etiología: infección primaria por el virus herpes humano (VHH) tipo 6 (80 %) y con menos frecuencia o en un segundo episodio por el VHH



Figura 4. Exantema morbiliforme: síndrome del exantema súbito.

tipo 7 (10 %), dos virus de la familia *Herpesviridae*. El VHH tipo 6 tiene dos variantes: la A, que afecta a adultos con alteraciones de la inmunidad; y el B, que causa exantema súbito.

Síndrome del exantema súbito (el 10 % de los casos restantes): está causado por enterovirus, adenovirus y parainfluenza.

Clínica: la forma típica, en el 20 % de los niños, se caracteriza por: inicio brusco, con fiebre elevada durante 3-5 días y exantema maculopapuloso sonrosado en el tronco y menos en la cara, que aparece en la defervescencia febril y dura 1-2 días (Fig. 4); enantema papular en el paladar blando y la úvula en más del 65 % de los casos, o úlceras (manchas de Nagayama). A veces, adenopatías cervicales posteriores y retroauriculares. Existen formas leves y asintomáticas.

El VHH tipo 6 también se asocia con: síndromes febriles inespecíficos, convulsiones febriles, síndrome mononucleósico, síndrome papulopurpúrico en guante y calcetín, hepatitis fulminante, encefalitis, síndrome hemofagocítico y reactivación en receptores de trasplante. Se ha implicado en el síndrome de hipersensibilidad inducida por: fármacos, leucemias, linfomas, miocarditis y miocardiopatías.

Infecciones por enterovirus. De la enfermedad al síndrome boca-mano-pie^(1-4,10)

Etiología: enterovirus (EV), género de la familia *Picornaviridae* con más de 116 serotipos humanos. Se dividen clásicamente en: poliovirus, Cocksackie A

y B, Echovirus (ECHO) y EV 68 a 71. En la actualidad, se clasifican en cuatro especies (A, B, C y D), a partir de la secuenciación del genoma; los “nuevos EV” empezaron a designarse con números consecutivos, desde el EV68 hasta el EV121.

Clínica: las enfermedades por EV son, en general, benignas y autolimitadas, con un espectro clínico amplio y polimorfo, desde una afectación leve de la piel, como enfermedad exantemática, hasta las formas graves neurológicas (encefalitis y rombencefalitis) y cardiacas (miocarditis). Hay formas asintomáticas y formas inespecíficas febriles con cefalea o alguna de las manifestaciones siguientes: exantema, conjuntivitis hemorrágica, malestar, cefalea, irritabilidad, faringitis, vómitos, diarreas, herpangina y pleurodinia. Otras manifestaciones son: parálisis flácida y meningitis aséptica. En los neonatos, la infección puede semejar una sepsis.

El exantema en las infecciones por enterovirus tiene un gran polimorfismo y puede ser: morbiliforme, rubeoliforme, escarlatiniforme, petequial, urticariado, vesiculoso o del tipo de la API (Fig. 5).

La erupción variceliforme de Kaposi por Cocksackie A6 y A16 (eccema *coxsackium*), es una forma clínica con diseminación de las lesiones cutáneas en un individuo que tiene una enfermedad cutánea crónica, generalmente un eccema atópico o una dermatitis de contacto. Se observan vesículas monomorfos en la piel eccematosa, que tienden a



Figura 5. Exantema maculoso en un lactante con meningitis, con prueba de reacción en cadena de la polimerasa positiva para enterovirus.



Figura 6. Síndrome boca-mano-pie. Lesiones peribucales: localización atípica o menos frecuente (lo característico es en el interior de la boca).

confluir y dar lugar a grandes erosiones. Las localizaciones más habituales son la cara, el cuello y el tronco.

Enfermedad y síndrome boca-mano-pie

Etiología: existe una forma clínica frecuente de infección por enterovirus, fácilmente diagnosticada por sus características clínicas, la semiología del exantema y su localización en las partes distales de las extremidades y en la mucosa oral, que es la enfermedad boca-mano-pie, descrita inicialmente asociada a la infección por el virus Coxsackie A16. El desconocimiento de lesiones de otras localizaciones y la presentación de formas no vesiculosas pueden dificultar el diagnóstico.

Síndrome boca-mano-pie

Etiología: otros virus también pueden ocasionar estas manifestaciones clínicas, como: Coxsackie A4, A5, A7, A9, A10, B1, B2, B3 y B5, virus ECHO 3, 4 y 9, y EV 71, con una frecuencia muy variable.



Figura 8. Síndrome boca-mano-pie. Lesiones en el área del pañal: localización atípica o menos frecuente.



Figura 7. Síndrome boca-mano-pie. Lesiones en los muslos: localización atípica o menos frecuente.

Clínica: la erupción puede ir precedida de unos pocos días de febrícula, malestar, tos, diarrea u odinofagia que puede motivar rechazo del alimento. El exantema bucal suele ser la primera manifestación e incluso, a veces, la única. Se caracteriza por pequeñas vesículas rodeadas de mínimo eritema, de 4-8 mm, que se rompen y forman ulceraciones poco profundas. Se localizan en: el velo del paladar, la cara interna de las mejillas, la lengua, las encías y el surco gingivolabial, y respetan las amígdalas y la faringe posterior. No son muy numerosas ni se acompañan de gran inflamación de las mucosas. Suelen aparecer en 1-2 días y son la manifestación más frecuente de la enfermedad. Puede haber alguna adenopatía submandibular.

Las lesiones cutáneas suelen aparecer algún día después y son vesículas de localización intraepidérmica, de color blanco grisáceo, de 3-7 mm de tamaño, ovaladas u oblongas, a veces, rodeadas por un mínimo eritema. Su localización más característica es en las palmas de las manos y las plantas de los pies y, en ocasiones, también en las zonas laterales. Son "atípicas", por ser menos frecuentes, en: las rodillas, los muslos, los brazos,

las nalgas, la zona peribucal y el periné (Figs. 6-8). Su número es muy variable, desde muy pocas hasta alrededor de 50 o más, y suelen ser asintomáticas. Puede haber máculas y pápulas eritematosas y, en tal caso, las nalgas y las extremidades suelen ser su localización predilecta.

Las lesiones se resuelven en 7 a 10 días y dan paso a descamación, costras o una pigmentación residual pasajera. Entre 3 y 8 semanas después, pueden aparecer líneas de Beau u onicomadesis, con reconstitución de las uñas entre 1 y 3 meses después.

Es una enfermedad benigna y autolimitada; si bien, en brotes producidos por EV 71, se han producido complicaciones respiratorias y neurológicas. En Cataluña, durante el periodo de abril a junio de 2016, hubo un brote de infección por EV A71 con complicaciones neurológicas del tipo de la rombencefalitis.

De la enfermedad al síndrome de Gianotti-Crosti. Cambios etiológicos en la era posvacunal^(1,3,4,11,12)

Sinonimia: enfermedad de Gianotti-Crosti, API.

Etiología: virus de la hepatitis B.

Clínica: la enfermedad de Gianotti-Crosti, descrita en 1955, se caracteriza por la presencia de un exantema, casi siempre en la infancia, de tipo maculopapular, simétrico y de distribución acral (por lo que también se denomina API) (Fig. 9). En 1970 se observó que, en muchos casos, estaba asociada al virus de la hepatitis B. Esta enfermedad es, pues, una manifestación extrahepática de la infección por el virus de la hepatitis B.

Posteriormente, se vio que los pacientes negativos para el virus de la hepatitis B presentaban un cuadro cutáneo algo distinto, que se denominó síndrome papulovesicular de localización acral



(Fig. 10). Después se fueron encontrando dermatosis similares asociadas a otros agentes infecciosos e inmunizaciones; por lo que, en 1992, Caputto aconsejó unificar la nomenclatura como síndrome de Gianotti-Crosti, y sugirió que la diferencia en la presentación clínica podía deberse a factores como la edad, el estado general o la historia vacunal. En la exploración clínica se hallan: adenopatías cervicales, axilares e inguinales y, a veces, hepatomegalia, esplenomegalia o ambas.

Síndrome de Gianotti-Crosti

Sinonimia: síndrome papulovesicular de localización acral, dermatosis eruptivas de localización acral.



Figura 10. Síndrome papulovesicular de localización acral.



Figura 9. Enfermedad de Gianotti-Crosti o acrodermatitis papular infantil. Lesiones y localizaciones características.

Etiología: se han asociado a este síndrome los virus de Epstein-Barr (Fig. 11), citomegalovirus, parvovirus B19, Coxsackie, Echovirus, parainfluenza, VHH tipo 6, virus respiratorio sincitial, de la hepatitis A, de la parotiditis y rotavirus. También se ha relacionado con el antecedente de una vacunación y con bacterias, como: *Mycoplasma pneumoniae*, *Bartonella henselae* o el estreptococo beta hemolítico.

En el momento actual, el virus de la hepatitis B es poco frecuente como agente etiológico de este síndrome, dado el importante número de otros patógenos causales, y todavía más infrecuente desde hace 30 años, por la incorporación de la vacuna antihepatitis B en el calendario de vacunaciones sistemáticas del niño.

Clínica: el síndrome engloba las dermatosis eruptivas de localización acral, caracterizadas por la presencia de lesiones papulovesiculares, papuloliquenoides o papuloedematosas, de color rosa o pardo, causadas por virus que, generalmente, siguen un curso benigno y auto-limitado de pocas semanas de duración. En la actualidad, se considera un exan-

tema paraviral o parainfeccioso, ya que no refleja el efecto directo de un agente patógeno específico y se presenta en el curso de diferentes enfermedades virales o tras recibir una vacuna. Se postula que la infección sea el factor desencadenante más importante, pero no se descarta un segundo factor de inmunomodulación o inmuoestimulación.

Mononucleosis infecciosa y síndrome mononucleósico^(1-4,13)

Sinonimia: mononucleosis infecciosa, fiebre ganglionar de Pfeiffer, "enfermedad del beso".

Etiología: enfermedad producida por el virus de Epstein-Barr (1964, VHH tipo 4).

Clínica: el exantema se presenta hasta en el 20 % de los enfermos, y es: polimorfo, papular, morbiliforme, escarlatiniforme, urticariforme (Fig. 12) y petequeal. Otras manifestaciones cutáneas que pueden observarse son:



Figura 12. Exantema urticariforme en el curso de una mononucleosis por el virus de Epstein-Barr.



Figura 11. Síndrome de Gianotti-Crosti por el virus de Epstein-Barr.

eritema nudoso, eritema multiforme, ulceraciones genitales, eritema y pápulas palmares, API (Fig. 11) y urticaria al frío con acrocianosis. El exantema, de tipo eritematoso y generalizado y, a veces, con prurito y edema, se asocia a la administración de betalactámicos, principalmente ampicilina y amoxicilina.

Síndrome mononucleósico

Etiología: otros agentes etiológicos, principalmente virus, son causa de este síndrome que se caracteriza por la presencia de fiebre, faringoamigdalitis, adenopatías y linfocitosis con linfocitos atípicos. Se han descrito: citomegalovirus, *Toxoplasma gondii*, virus de las hepatitis A y B, parvovirus B19, virus de la rubeola, adenovirus, VHH tipos 6 y 7, y virus de la inmunodeficiencia humana; también reacciones a fármacos.

Escarlatina. Exantemas escarlatiniformes^(1-4,14-16)

Sinonimia: escarlatina, fiebre escarlata, fiebre escarlatina estreptocócica.

Etiología: enfermedad mediada por la exotoxina eritrogénica del estreptococo beta hemolítico del grupo A (*Streptococcus pyogenes*).

Clínica: manifestaciones de la faringitis estreptocócica, fiebre, cefalea, vómitos y odinofagia. Exantema eritematoso, formado por micropápulas, a menudo, confluentes, de color rojo intenso (escarlata), con una distribución característica: se inicia en el cuello para seguir por el tronco y las extremidades sin alcanzar las palmas ni las plantas. En la cara respeta la zona perioral (triángulo de Filatov), en los pliegues adquiere mayor intensidad (signo de



Figura 13. Escarlatina estreptocócica. Signo de Pastia.



Figura 14. Escarlatina estafilocócica: puerta de entrada cutánea (herida en el mentón).

Pastia) (Fig. 13), y la lengua presenta un aspecto saburral (lengua blanca) primero y aframbuesado después (lengua roja). A veces, destaca la presencia de enantema, en forma de máculas eritematosas puntiformes y brillantes, o petequias (manchas de Forchheimer), en el paladar blando. Después de 7-10 días, ocurre una descamación cutánea, que predomina en las manos y los pies. Existe la llamada forma miliar, con elementos microvesiculares que contienen líquido transparente, por la probable oclusión de las glándulas sudoríparas.

En estos últimos años, son frecuentes algunas formas atenuadas de escarlatina. Su comienzo es menos aparatoso, con los signos de impregnación tóxica menos marcados. El exantema puede ser pálido y localizado, exclusivamente en el tronco y en los pliegues de flexión, y su duración es más corta. La descamación posterior es inconstante, a menudo, discreta y fugaz. Se mantiene, sin embargo, la lengua aframbuesada.

Exantemas escarlatiniformes o síndrome escarlatiniforme

Etiología: fiebre escarlatina por *Arcanobacterium haemolyticum*, fiebre escarlatina estafilocócica (Fig. 14), síndrome estafilocócico de la piel escaldada, síndromes de *shock* tóxico estafilocócico y de *shock* tóxico estreptocócico, sarampión, rubeola, mono-

nucleosis infecciosa, infección por enterovirus, enfermedad de Kawasaki y toxicodermias.

Sarampión^(1,17)

El cuadro clínico del sarampión puede sufrir modificaciones y tener características “atípicas”. Estas formas clínicas son las siguientes:

- Sarampión modificado (o abortivo): el exantema tiene menor número de elementos y estos son de coloración más tenue, y la sintomatología clínica es leve; a veces, se padece como una forma subclínica. El periodo de incubación es más largo. Esta forma clínica se debe a la administración previa de inmunoglobulina polivalente en el periodo de incubación o en la primera mitad del periodo prodrómico, o a la vacunación anti-sarampionosa previa. También puede observarse en el lactante, por la persistencia de anticuerpos maternos.
- Sarampión sin exantema o sin fiebre: son dos formas muy raras que pueden observarse en algún miembro de una familia durante un brote. El diagnóstico retrospectivo se hace mediante la determinación de IgM específica.
- Sarampión confluyente escarlatiniforme: la sintomatología catarral ayuda a diferenciarlo de la escarlatina.
- Sarampión purpúrico y hemorrágico (Fig. 15): los elementos del exantema sufren una transformación hemorrágica por la rotura de los capilares de las pápulas (forma purpúrica). Esta forma clínica no es indicativa de mayor gravedad, si no corresponde a una diátesis hemorrágica con manifestaciones cutaneomucosas en otras localizaciones, debida a trombocitopenia o a coagulación intravascular diseminada de mayor gravedad (forma hemorrágica).
- Sarampión grave en pacientes con trastornos de la inmunidad celular: puede cursar sin exantema y con complicaciones frecuentes, entre las que destacan la encefalitis aguda progresiva con cuerpos de inclusión del sarampión y la neumonía de células gigantes.
- Sarampión del adulto: es una forma clínica más grave que la del niño y con un mayor número de complica-



Figura 15. Sarampión purpúrico o hemorrágico sin coagulopatía.

ciones, principalmente neumonía, sobreinfecciones respiratorias bacterianas, broncoespasmo y hepatitis.

- Sarampión atenuado: es una reacción adversa que aparece entre los días 5 y 12 después de la vacunación (Fig. 16). Cursa con poca fiebre, síntomas catarrales leves y exantema maculopapuloso tenue y, generalmente, de pocos elementos.



Figura 16. Exantema morbiliforme: reacción adversa a la vacuna del sarampión.



Figura 17. Breakthrough varicela: varicela modificada en un niño vacunado (izquierda). Varicela en un niño no vacunado (derecha).

Varicela^(1,3,4)

La primoinfección por el virus varicela-zóster en personas inmunocompetentes no suele presentar variaciones en las características del exantema ni en su distribución en “cielo estrellado”. Sin embargo, excepcionalmente, se pueden presentar formas “atípicas”:

- Varicela modificada por la vacunación (*breakthrough*) (Fig. 17): cuando la varicela aparece en personas vacunadas es más leve que la que ocurre en no vacunadas, aunque es potencialmente infecciosa. Su incidencia y gravedad están en relación inversa con la concentración de anticuerpos, seis semanas después de la vacunación. Aunque, inicialmente, se había observado que era independiente del tiempo transcurrido desde la vacunación, se ha observado que los niños que se habían vacunado,



Figura 18. Varicela varioloide.

hacia 3 o más años, tenían un mayor riesgo de adquirir la infección.

- Forma varioloide monomorfa (Fig. 18): cuando convivían varicela y viruela podía ofrecer dificultades diagnósticas. En la actualidad, la aparición de la viruela del mono ha hecho que esta conviva con la varicela. El diagnóstico diferencial se basa en la ausencia del polimorfismo lesional de la varicela y en la presencia de: adenopatías, lesiones más profundas, distribución centrífuga, localizaciones anogenitales y posibilidad de lesiones en las palmas de las manos y las plantas de los pies en los casos de viruela del mono.
- Varicela hemorrágica: con contenido hemático en sus vesículas, pero sin ningún tipo de alteración de la coagulación y con un curso y un pronóstico iguales que en la forma clásica. Es diferente de la púrpura varicelosa, con pronóstico grave y que también puede considerarse dentro de las posibles complicaciones, cuando el paciente presenta otros signos hematológicos como: equimosis, petequias, púrpura necrótica y hemorragias en las mucosas. Suele acontecer en personas con antecedentes de diátesis hemorrágica o alteraciones hematológicas como la leucemia, los que desarrollan coagulación intravascular diseminada o trombocitopenia por la propia infección, o inmunodeprimidos (Fig. 19).



Figura 19. Varicela hemorrágica de evolución letal en un adulto inmunosuprimido.

- Varicela ampollosa o penfigoide: algunas vesículas adoptan un gran tamaño, convirtiéndose en ampollas con posterior rotura, sin que se constate sobreinfección bacteriana.
- Varicela gangrenosa o necrótica: entre las lesiones clásicas aparecen algunas necróticas de color violáceo. Suele ser más frecuente como acompañante de infección bacteriana, pero también puede ser que la lesión necrótica inicial sirva de puerta de entrada a las bacterias.
- Varicela atenuada: es una reacción adversa que aparece después de la vacunación, desde la primera o segunda semana hasta la sexta, y es menos frecuente tras la segunda dosis. Cursa con un exantema vesiculoso o maculopapuloso (con menos



Figura 20. Lesiones cutáneas: reacción adversa a la vacuna de la varicela. (Cortesía del Dr. Josep Marès).

de 10 lesiones) que se puede localizar en el lugar de la inyección (exantema vesiculoso, con una media de 2-3 lesiones) o ser generalizado (erupción varicela-like, con una media de 5-10 lesiones) (Fig. 20). El exantema posvacunal en los niños con leucemia linfoblástica aguda, se presenta en alrededor del 20 % de los pacientes y puede prolongarse durante 2 meses en el 5 % de los casos.

Enfermedad meningocócica. No solo es sepsis o meningitis⁽¹⁸⁻²¹⁾

La enfermedad meningocócica es una de las más temidas por su gravedad y letalidad. Las formas clínicas más reconocidas y comunes son la meningitis y la sepsis fulminante con o sin meningitis, pero también existen formas menos habituales de presentación: neumonías, infecciones oculares, infecciones de vías respiratorias altas, artritis, afectaciones cardíacas, osteomielitis, exantemas no purpúricos (Fig. 21), peritonitis y meningococemia crónica.

- Neumonía: existe una forma concomitante con la sepsis o la meningitis y otra primaria. Esta no es infrecuente que vaya precedida de una infección vírica de vías respiratorias altas. Su incidencia se desconoce, debido a que su presentación clínica es idéntica a la producida por otros microorganismos. Como en cualquier neumonía, establecer el diagnóstico etiológico es difícil. Suelen ser pacientes mayores de 10 años. La sintomatología suele tener un inicio gradual, con localización más frecuente en los lóbulos inferiores y, habitualmente, sin empiema. El pronóstico en general es bueno.
- Conjuntivitis: la primaria o exógena puede presentarse localizada o de forma invasiva; en esta se comporta como una puerta de entrada y, a las pocas horas o días, se presenta la enfermedad sistémica. La secundaria o endógena, en el curso de la enfermedad invasiva, es infrecuente una vez iniciada la antibiototerapia. La conjuntivitis suele ser hiperaguda y purulenta, con una intensa inyección conjuntival, quemosis y abundante exudado. Se puede acompañar de adenopatías regionales. En dos



Figura 21. Exantema maculoso en el tercer día de una meningococemia, sin apenas elementos petequiales.

tercios de los casos es unilateral. La contagiosidad es alta a través del exudado. Aparecen úlceras corneales en el 10,7 % de los casos. La forma sistémica se desarrolla en el 10-17,8 % de los casos y suele ocurrir entre 3 y 72 horas después del inicio de la afectación conjuntival. El tratamiento debe ser tanto tópico como general.

- Endoftalmitis: puede ser endógena, por contigüidad o bacteriemia; o



Figura 22. Artritis meningocócica de la rodilla izquierda, en el curso de una enfermedad invasiva.

exógena, posterior a intervenciones quirúrgicas oculares o postraumática.

- Artritis séptica primaria: suele ser monoarticular y de las grandes articulaciones (Fig. 22). La edad más habitual es por debajo de los 4 años. Suele ir precedida de infección de las vías respiratorias altas en la mitad de los casos, y en una tercera parte se acompaña de un exantema maculopapuloso.
- Infecciones genitourinarias: suelen ser asintomáticas. Hay que tener en cuenta dos aspectos: el primero, que la presencia de meningococos en la región genital debe acompañarse del estudio de la faringe, con el fin de detectar la posibilidad de que se trate de un portador sano; el segundo, que la detección del meningococo en la zona urogenital durante la infancia debe hacer pensar en la posibilidad de un abuso sexual.

Con poca incidencia, deben tenerse en mente, posibles miocarditis, pericarditis y osteomielitis.

Tosferina y síndrome pertusoide^(2,22)

La infección por *Bordetella pertussis* presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas, dependiendo de la edad y del estado inmunitario del paciente. La tosferina, en su forma de presentación típica, evoluciona en tres fases:

1. Fase prodrómica o catarral, indistinguible de cualquier otro cuadro infeccioso de vías respiratorias altas, caracterizada por una tos que va en aumento.
2. Fase de estado o paroxística, en la cual la tos se agrava y se presenta en forma de accesos con estridor final o gallo inspiratorio, vómitos postusivos, cianosis o apnea.
3. Fase de convalecencia o de declinación, con una disminución progresiva de la tos y posibles recaídas clínicas con tos, coincidiendo con nuevas infecciones virales.

En el lactante menor de 3 meses, las formas de presentación más frecuentes son las crisis de apnea y cianosis, o el inicio como una bronquiolitis. Existe una forma clínica en esta edad, con una letalidad muy alta, que se denomina



Figura 23. Síndrome de la tosferina maligna en un lactante de 2 meses ingresado en la UCI y que requirió oxigenación por membrana extracorporea (Cortesía del Hospital Infantil Vall d'Hebron).

síndrome de la tosferina maligna y se caracteriza por la presencia de hiperleucocitosis importante con: reacción leucemoide, bronconeumonía, hipertensión arterial pulmonar secundaria y *shock* cardiogénico por fallo miocárdico (Fig. 23). La vacunación sistemática de la tosferina de la embarazada ha disminuido notablemente la incidencia de tosferina maligna.

Las personas jóvenes y adultas que han padecido la enfermedad o se vacunaron en la infancia pueden presentar una sintomatología clínica "atípica" y leve, con tos persistente de larga evolución, lo que la hace más difícil de sospechar y por tanto de diagnosticar.

Síndrome pertusoide

Etiología: este síndrome incluye cuadros clínicos similares a la tosferina; pero, por lo general, son de intensidad más leve y duración más corta, causa-

dos por diferentes microorganismos, como otras bacterias y algunos virus. *B. parapertussis* es frecuente en ciertas áreas del mundo, donde es causa del 25-30 % de los casos de tosferina de mediana gravedad. *B. bronchiseptica* es muy poco frecuente y es endémica entre algunas especies animales. *B. holmesii*, descrita en 1995, puede causar además de tos pertusoide, manifestaciones de enfermedad invasiva, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. Algunos virus respiratorios, como: virus respiratorio sincitial, virus de la gripe A y B, parainfluenza 1, 2 y 3, adenovirus, metapneumovirus y citomegalovirus, se han asociado a una enfermedad que no es distinguible por la clínica de la causada por *B. pertussis* (*pertussis-like*). Estos virus también se aíslan, a veces, junto con *Bordetella*, en forma de coinfección. Otros microorganismos implicados en el síndrome pertusoide



Figura 24. Bronquiolitis y miocarditis por virus de la gripe A.

son: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* y *Ureaplasma urealyticum*.

Gripe^(2,23)

La definición de caso de gripe, desde un punto de vista clínico, según el Protocolo de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, es la persona que, en ausencia de otra sospecha diagnóstica, presenta aparición súbita de, al menos, uno de los siguientes cuatro síntomas generales: fiebre o febrícula, malestar general, cefalea o mialgia y, al menos, uno de estos tres síntomas respiratorios: tos, dolor de garganta o disnea.

Esta definición de caso no se puede aplicar en el lactante ni en el niño pequeño (aproximadamente en los menores de 6 años). Por esto, en estas edades, la gripe se manifiesta con formas “atípicas”, si las comparamos con la definición propia del adulto, pero que son las formas de presentación “típicas” de esta franja de edad (Tabla I) (Fig. 24). El escolar, y más el adolescente, se parecen al adulto en la definición de caso.

Clínica en los niños menores de 6 años: en los neonatos y los niños menores de 1 año, la gripe puede mimetizarse con los síntomas de un síndrome febril sin foco (rechazo del alimento, apnea) y, de manera menos frecuente, con un cuadro clínico parecido a una sepsis. En este grupo de edad, es también muy frecuente la aparición de otitis media aguda, que puede llegar a afectar hasta a un 60 % de los menores de 2 años con gripe. En los niños con edades comprendidas entre 1 y 5 años, los sín-

Tabla I. Manifestaciones clínicas de la gripe en los niños menores de 6 años

- Síndrome febril sin foco
- Forma febril con tos y rinitis
- Otitis media aguda
- Laringotraqueítis, bronquiolititis y neumonía
- Sepsis-like (<6 meses)
- Miocarditis
- Miositis
- Encefalitis
- Otras manifestaciones: gastrointestinales, convulsiones, conjuntivitis y petequias

Tabla II. Otras enfermedades infecciosas con manifestaciones clínicas infrecuentes o presentaciones atípicas

Agentes etiológicos	Forma clínica de presentación poco frecuente
Adenovirus	Cistitis hemorrágica Invaginación intestinal
<i>Bartonella hensellae</i>	Infección diseminada Síndrome de Parinaud Neurorretinitis
<i>Campylobacter</i>	Síndrome de Guillain-Barré Síndrome de Miller Fisher Artritis reactiva Miocarditis, pericarditis
<i>Clostridium tetani</i>	Tétanos céfalico
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Formas cutáneas, conjuntivales, vaginales y óticas
<i>Helicobacter pylori</i>	Anemia ferropénica refractaria Púrpura trombocitopénica crónica
<i>Legionella pneumophila</i>	Linfadenitis cervical Fiebre de Pontiac: sin afectación pulmonar, síntomas similares a la gripe
<i>Listeria monocytogenes</i>	Rombencefalitis Gastroenteritis
<i>Malassezia furfur</i>	Lesiones cutáneas en regiones laterales de la cabeza, la cara y el cuello en niños. Menos frecuente en la zona genital y los muslos
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Forma diseminada Artritis séptica
<i>Pediculus pubis</i> (<i>Pthirus pubis</i>)	Localización en pestañas, cejas, pelos axilas y tronco
Pitiriasis rosada de Gibert (agente no catalogado)	Forma de presentación inversa (de localización) Formas papulares en afroamericanos Forma con mancha heráldica exclusivamente
<i>Plasmodium</i>	Síndrome nefrótico
<i>Rickettsia conorii</i>	Formas graves en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
Rotavirus	Convulsiones focales afebriles Encefalitis, cerebelitis y parálisis flácida Artritis Vasculitis Pancreatitis
Rubeola	Poliartralgia transitoria preferente en las mujeres adolescentes y adultas
<i>Salmonella typhi</i>	Fiebre tifoidea del lactante
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Peritonitis primaria Síndrome hemolítico urémico con neumonía, con o sin derrame, o meningitis
<i>Trichophyton</i>	Tiña incógnita
Virus del herpes simple	Herpes <i>gladiatorum</i> Radiculopatía sacra Disfunción de nervios autonómicos Mielitis transversa

tomas gripales suelen incluir: fiebre (que en el 5 % de los casos puede conducir a convulsiones febriles, caracterizadas por ser prolongadas en el tiempo, autolimitadas y no suelen dejar secuelas neurológicas), rinorrea, tos, cefalea y mialgia. Además, la aparición de síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómitos y dolor abdominal, en este grupo de edad, es más común que en los adultos. Asimismo, aproximadamente, el 3-5 % de los niños entre 2 y 5 años con gripe desarrollan otitis media aguda, que suele manifestarse entre 3 y 4 días después de la aparición de los primeros síntomas de vías respiratorias.

Nota final

Además de las enfermedades que hemos comentado, existen otras que podríamos haber incluido (Tabla II)⁽¹⁻⁴⁾. La selección la hemos realizado basándonos en nuestra experiencia clínica y la iconografía recopilada durante más de 40 años de ejercicio como pediatras de Hospital y de Atención Primaria.

Bibliografía

- Martínez Roig A, Drobnic L. Enfermedades exantemáticas que cursan con fiebre. Majadahonda: Ergon. 2006.
- Corretger-Rauet JM, Cruz-Hernández M, González-Hachero J, Moraga-Llop FA. Infectología pediátrica. Bases diagnósticas y tratamiento. 2.ª ed. Venezuela: Amolca. 2011.
- Fisher RG, Boyce TG, Correa AG. Moffet. Infectología pediátrica. Enfoque orientado a problemas. 5.ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer. 2017.
- Drago F, Ciccarese G, Gasparini G, Cogorno L, Javor S, Toniolo A, et al. Contemporary infectious exanthems: an update. *Futur Microbiol.* 2017; 2: 171-93.
- Neely G, Cabrera R, Hojman L. Parvovirus B19: un virus ADN asociado a múltiples manifestaciones cutáneas. *Rev Chil Infectol.* 2018; 35: 518-30.
- Harel L, Straussberg I, Zeharia A, Praiss D, Amir J. Papular purpuric rash due to parvovirus B19 with distribution on the distal extremities and the face. *Clin Infect Dis.* 2002; 35: 1558-61.
- Ferrari B, Díaz MS, López M, Larralde M. Unusual skin manifestations associated with parvovirus B19 primary infection in children. *Pediatr Dermatol.* 2018; 35: e341-4.
- Evans LM, Grossman ME, Gregory N. Koplik spots and a purpuric eruption associated with parvovirus B19 infection. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 27: 466-7.
- Yoshii S, Uda K, Miyairi I, Nakao H, Kono N, Kubota M, et al. Multiple bullae associated with human parvovirus B19. *J Pediatr.* 2018; 202: 327.e1.
- Chong JH, Jean Aan MK. An atypical dermatologic presentation of a child with hand, foot and mouth disease caused by coxsackievirus A6. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33: 889.
- Stojkovic-Filipovic J, Skiljevic D, Brasanac D, Medenica L. Gianotti-Crosti syndrome associated with Epstein-Barr virus and parvovirus B-19 coinfection in a male adult: case report and review of the literature. *G Ital Dermatol Venerol.* 2016; 151: 106-11.
- Martínez Roig A, Moraga Llop FA. Síndrome de Gianotti-Crosti en la era posvacunal de la hepatitis B. *Vacunas.* 2009; 10: 100-2.
- Pineda Solas V, Pérez Benito AM. Síndrome mononucleósico. En: Mellado Peña MJ, Calvo Rey C, Rojo Conejo P, eds. Sociedad Española de Infectología Pediátrica. *Infectología pediátrica básica. Manejo práctico.* Madrid: Médica Panamericana; 2012. p. 43-50.
- Fernández Romero V, Rodríguez Sánchez I, Gómez Fernández G. Hallazgos inusuales en un brote de escarlatina. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2016; 18: 231-41.
- De Dios Javierre B, García Ventura M, Arrudi Moreno M, García Vera C. Escarlatina de repetición: una entidad frecuente. *An Pediatr (Barc).* 2017; 87: 232-4.
- García-Vera C, De Dios Javierre B, Castán Larraz B, Arana Navarro T, Cenarro-Guerrero T, Ruiz Pastora R, et al. Scarlet fever: a not so typical exanthematous pharyngotonsillitis (base don 171 cases). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016; 34: 422-6.
- Moraga-Llop FA. Sarampión. Reemergencia en el camino de la erradicación. *Vacunas.* 2020; 21: 41-9.
- Martínez Roig A, Moraga Llop FA. Otras manifestaciones clínicas de la infección meningocócica. En: Moraga Llop FA, ed. *La enfermedad meningocócica. Pasado, presente y futuro.* Sant Hilari Sacalm: Gráficas Montseny; 2013. p. 131-42.
- Condado Condado H, Khaliulina Ushakova T, Ascín Romero MP, Beltrán Rosel A. Vulvovaginitis due to Neisseria meningitidis in a 6-year-old girl. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2022; 40: 208-9.
- Erviti Machain E, Aguinaga Pérez A, Navascués Ortega A, Ezpeleta Baquedano C. Artritis meningocócica primaria. *Rev Esp Quimioter.* 2021; 34: 509-10.
- Feldman C, Anderson R. Meningococcal pneumonia: a review. *Pneumonia (Nathan).* 2019; 11: 3.
- Moraga-Llop FA, Campins-Martí M. Vacuna de la tos ferina. Reemergencia de la enfermedad y nuevas estrategias de vacunación. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015; 33: 190-6.
- Ortiz de Lejarazu Leonardo R, Moraga-Llop F. Carga de gripe en la población pediátrica en España y los beneficios de la vacunación. *Vacunas.* 2023; 24: 95-121.



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



Enfermedades pediátricas que han pasado a la historia (18). Déficit de cloro en lactantes de origen dietético

V.M. García Nieto*, M. Zafra Anta**, E. Garín***

*Coordinador del Grupo de Historia de la Pediatría de la AEP. Director de *Canarias Pediátrica*

**Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Fuenlabrada. Miembro del Grupo de Historia de la Pediatría de la AEP

***Nefrólogo pediátrico. Universidad de Florida. Gainesville. EE.UU.

Prólogo

El estudio del equilibrio ácido-base acompañado de la cuantificación del cloro en sangre se fue introduciendo lentamente en clínica en las primeras décadas del siglo pasado. Quizás, la primera enfermedad en la que coincidieron acidosis e hipercloremia fue la acidosis tubular renal⁽¹⁾. Eran mediados de los años 30.

James Lawder Gamble (1883-1959) (Fig. 1) fue un personaje importante en la historia de la medicina, por su capacidad para profundizar en el conocimiento de la fisiología de los fluidos corporales. Apostó por la creación de unos diagramas que enfatizan la electroneutralidad, una contribución simple pero elegante, que se erigieron como un hito en la educación en este campo (“Gamblegramas”) (Fig. 2). Su presencia en nuestros textos actuales recuerda a los expertos en historia de la medicina, que Gamble perseveró en el concepto de *milieu intérieur* de Claude Bernard. Por ello, contribuyó a conocer lo que sucede cuando se altera su composición o su volumen. Graduado de Stanford en 1906 y en la Escuela de Medicina de Harvard en 1910, Gamble completó su formación clínica en el Hospital General de Massachusetts y en el Hospital de Niños de Boston. Después de una experiencia de laboratorio en Boston y Baltimore (*Harriet Lane House, Johns Hopkins Hospital*) y de un interludio en Francia, debido a la Primera Guerra Mundial, regresó a Baltimore para emprender sus estudios sobre el ayuno que marcaron el rumbo de su carrera. Fue invitado a Boston en 1922, para continuar su investigación, donde llegó a ser profesor de Pediatría en 1932 y encargado del laboratorio de la Unidad de Investigación a partir de entonces⁽²⁾. En 1925 publicó dos estudios experimentales sobre las consecuencias de la obstrucción pilórica^(3,4). Más tarde, Burnett et al. resaltaron las anomalías electrolíticas que son consecuencia de la obstrucción pilórica, tales como la alcalosis metabólica hipoclorémica y la hipopotasemia⁽⁵⁾. En 1945, el propio Gamble et al. publicaron la existencia

de una rara enfermedad consistente en diarrea y alcalosis congénita hipoclorémica (diarrea clorada congénita)⁽⁶⁾. Con el tiempo, además del aumento de eliminación de cloruros por el tracto gastrointestinal (vómitos en la estenosis pilórica, diarrea clorada congénita), se describieron otras causas de déficit de cloro asociadas con pérdidas a través de la piel (fibrosis quística) o la orina (síndrome de Bartter, tratamiento con diuréticos).

A partir de 1979, se describieron varios casos de alcalosis metabólica hipoclorémica en lactantes que eran alimentados con fórmulas deficitarias en cloro. Al menos, una de las causas es muy probable que haya pasado a la historia. Para este artículo, tenemos el honor de contar con la colaboración del doctor Eduardo Garín, que publicó uno de los primeros casos de esta entidad⁽⁷⁾.



Figura 1. James Lawder Gamble 1883-1959. *National Academy of Sciences. Biographical Memoir by Robert F Loeb.* Disponible en: <http://www.nasonline.org/publications/biographical-memoirs/memoir-pdfs/gamble-james.pdf>.

CC. 0.1 N.
per 100 CC. of plasma.

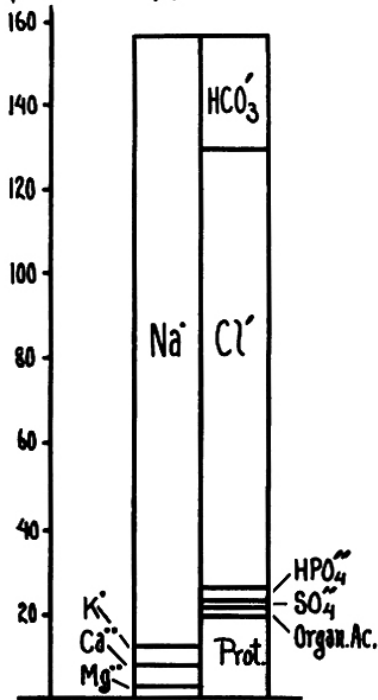


Figura 2.
Un esquema característico de Gamble, en el que se muestra gráficamente la electroneutralidad del plasma ("Gamblegrama")⁽³⁾.

Caso 1

Un lactante de cinco meses de edad ingresó para estudio por presentar falta de aumento de peso y alcalosis metabólica. Había crecido normalmente hasta los tres meses de edad, cuando se introdujo en su dieta una fórmula a base de soja (Neo-Mull-Soy, Syntex Laboratories, Inc.), debido a su negativa a tomar una fórmula humanizada (Enfamil, Mead Johnson Laboratories). "A partir de entonces, su ingesta dietética diaria consistía en 300 a 500 ml de Neo-Mull-Soy, 50 g de cereal de arroz seco, 120 g de frutas coladas *Gerber* y 50 g de carnes coladas *Gerber*". A los cuatro meses de edad, ingresó en un hospital local, porque no aumentaba de peso. Los hallazgos de laboratorio mostraron una alcalosis metabólica (pH 7,6) hipoclorémica (80 mEq/L), hipopotasemia e hiperreninemia (223 ng/ml/hora). La concentración de cloruro en el sudor fue de 9 mEq/l. El examen de heces reveló quistes de *Giardia lamblia*, por lo que recibió una pauta completa de tratamiento con quinacrina. Fue dado de alta sin modificaciones en su dieta. Tres semanas más tarde, se consideró que su ganancia de peso era inadecuada y el paciente fue derivado al hospital de los firmantes del artículo. No existían antecedentes de polidipsia, poliuria, diarrea o vómitos. El paciente tenía un peso de 4,78 kg (percentil 5) y una talla de 62 cm (percentil 10). La tensión arterial sistólica era de 100 mmHg. Se volvió a confirmar la hipopotasemia y la alcalosis metabólica hipoclorémica. La actividad de la renina plasmática era de 60 ng/ml/hora. Con la prueba de Chaimovitz (sobrecarga hiposalina) se descartó que estuviera afecto de un síndrome de Bartter (osmolaridad urinaria mínima 53 mOsm/kg). Se mantuvo la alimentación con Neo-Mull-Soy, pero se añadieron suplementos de cloruro de

sodio (13 mEq/kg/día de Cl⁻). Una semana después, el niño había ganado 600 g de peso, permanecía normotenso y se habían elevado los niveles de cloremia. Tras la reducción de la ingesta diaria total de Cl⁻ a 3 mEq/kg/día, persistió el incremento de peso y la normalidad de la bioquímica sanguínea. La actividad de renina plasmática se redujo a 0,9 ng/ml/hora⁽⁷⁾. La concentración de Cl⁻ de Neo-Mull-Soy una vez reconstituida era de 0-2 mEq/l⁽⁸⁾.

Caso 2

Un lactante de cuatro meses ingresó en el hospital por presentar una clínica de anorexia, letargo y debilidad muscular. Era producto de un embarazo a término normal. Fue amamantado durante las primeras seis semanas de vida. A partir de entonces, su ingesta dietética diaria consistió exclusivamente en la fórmula humanizada Aptamil-1 fabricada a partir de leche de vaca, recientemente comercializada. El examen físico reveló signos de deshidratación extracelular con oliguria. No existía estancamiento ponderal ni en la longitud. Los hallazgos de laboratorio mostraron: alcalosis metabólica hipoclorémica (pH 7,62; HCO₃⁻ 39 mEq/L; Cl⁻ 70 mEq/L), hipopotasemia (2,5 mEq/L), hiperuricemia (12 mg/dl) e hipercalcemia (11,2 mg/dl). En la tira reactiva no se objetivó hematuria. Los valores de electrolitos en orina fueron Na⁺ 28 mEq/L, K⁺ 1 mEq/ y Cl⁻ 0 mEq/L. Se observó hipercaliuria (8,4 mg/kg/día) e hipermagnesiuria (4,7 mg/kg/día). La concentración de Cl⁻ en el sudor fue de 46 mEq/L. La actividad de la renina plasmática (> 9,5 ng/ml/h) y las concentraciones séricas de aldosterona (643 pg/ml) estaban incrementadas notablemente. Los hallazgos de la pielografía intravenosa fueron normales, sin evidencia radiológica de nefrocalcinosis. El paciente recibió suplementos de cloruro de sodio y potasio. Se aportaron inicialmente 10 mEq/kg/día de Cl⁻, que se fueron reduciendo progresivamente hasta alcanzar una ingesta total de 3 mEq/kg/día. Al alta, una semana después, había ganado 600 g y los datos de laboratorio eran normales⁽⁹⁾.

Caso 3

Lactante de cuatro meses que, con buen estado previo, ingresa en el hospital por un cuadro de somnolencia y ausencia de respuesta a estímulos, de cinco horas de evolución. En los días previos, la ingesta fue adecuada, sin vómitos, diarreas, sudoración excesiva ni ningún otro síntoma destacable. Tampoco presentaba antecedentes de toma de fármacos. Desde el nacimiento fue alimentada con un producto dietético fabricado a base de almendras (Vitasol®). El incremento de peso había sido de 1.555 g. En la exploración mostró mal estado general en forma de: fontanela deprimida, ojos hundidos, mucosas secas, signo del pliegue positivo y relleno capilar enlentecido. Estaba afebril. Asimismo, se observó una facies peculiar con retromicrognatia y escafocefalia. Neurológicamente, estaba hipotónica y sin movilidad espontánea. Reaccionaba solo parcialmente al estímulo doloroso y tenía la mirada desconectada. Se calculó una deshidratación del 15 %. Los exámenes complementarios al ingreso fueron: Na⁺ 124 mEq/L; K⁺ 2,2 mEq/L; Cl⁻ 74 mEq/L; pH 7,8; HCO₃⁻ 49,8 mEq/L.

En el estudio de la función renal, se observó una excrección fraccionada de potasio (EFK) elevada (21,21 ml/100 ml GFR) con excrección fraccionada de cloro (EFCl) y excrección fraccionada de sodio (EFNa) normales (0,34 y 0,77 ml/100 ml GFR, respectivamente). El cociente calcio/creatinina estaba elevado (1 mg/mg). A su ingreso, se procedió a reponer el déficit hidroelectrolítico. En la prueba de concentración urinaria, la osmolalidad máxima fue de 558 mOsm/kg (en el límite inferior para su edad). La determinación de Cl^- en sudor y los valores de renina y aldosterona eran normales. En el estudio de la función tiroidea se cuantificaron niveles de TSH elevados (21,67 $\mu\text{U/ml}$) y niveles de hormona tiroidea (T4) de 1,79 ng/dl. Durante su estancia hospitalaria, después del uso de soluciones endovenosas de expansión y de la introducción de una fórmula humanizada, la evolución fue favorable. Al alta, los iones y los parámetros del equilibrio ácido-base se habían normalizado⁽¹⁰⁾.

Comentarios

Como hemos indicado, el caso 1 de nuestro manuscrito, en el que se narra la historia de un lactante con alcalosis metabólica de origen dietético, fue publicado por Eduardo Garín et al. en 1979⁽⁷⁾. Otros dos trabajos en los que se reseñaban lactantes alimentados con Neo-Mull-Soy aparecieron en el mismo lapso de tiempo^(11,12). Al año siguiente, Linshaw et al.⁽⁸⁾ y Grossman et al.⁽¹³⁾ presentaron los datos de trece y diez lactantes, respectivamente, con la misma clínica y las mismas anomalías metabólicas mencionadas en los casos iniciales.

La cuestión no quedó aquí. En la primavera de 1981, se comercializó en España una fórmula de inicio para lactantes elaborada a partir de leche de vaca que tenía, una vez reconstituida, un contenido en Cl^- de 2 mEq/l (Aptamil 1, Milupa SA). En agosto de ese año, ingresó en el Hospital Infantil de Cruces de Bilbao, el lactante cuyos datos clínicos y bioquímicos se han resumido como caso 2. Como consecuencia de ello, el grupo liderado por Juan Rodríguez Soriano, maestro de uno de nosotros (VMGN), estudió 93 lactantes alimentados con esa fórmula. Identificaron treinta de ellos con una concentración nula de Cl^- urinario. Además de la hipocloremia y la alcalosis metabólica, los autores observaron una elevación significativa en las concentraciones séricas de calcio y fosfato, y en las excreciones urinarias de calcio y magnesio, que persistieron después de la recuperación casi completa de las alteraciones bioquímicas restantes, lo que sugería un riesgo potencial de nefrocalcinosis⁽⁹⁾. La fórmula causal fue retirada del mercado.

En los siguientes años, aparecieron varios manuscritos destinados a conocer si existían complicaciones, especialmente neurológicas a largo plazo, en los lactantes que habían sido alimentados con una fórmula de soja con pobre contenido en cloro. Aunque los dos primeros trabajos eran preocupantes^(14,15), en los dos siguientes^(16,17) se demostró un desarrollo cognitivo normal, aunque podían existir ciertas deficiencias en las habilidades del lenguaje⁽¹⁷⁾.

Como se indicó en la Introducción, al menos, el uso de fórmulas infantiles deficitarias en cloro es posible que haya pasado a la historia, pero de otras causas de alcalosis de origen dietético no se puede decir lo mismo. Nos referimos a

la situación implícita en el caso 3, uno de los dos pacientes diagnosticados en el Hospital en el que trabajó uno de nosotros (VMGN), en el que la alcalosis metabólica era causada por la alimentación sustitutiva con una “leche” de almen dras⁽¹⁰⁾. Este producto dietético se vende en herbolarios. Al tener un alto porcentaje de fibra soluble, es beneficioso en el estreñimiento crónico. También se ha recomendado en sujetos con intolerancia a la lactosa. Tiene un bajo contenido en Na^+ (40-80 mg/100 g) y K^+ (200-300 mg/100 g) y una concentración nula de Cl^- y yodo. Por supuesto, que está contraindicado en la alimentación de los lactantes. Después de nuestra publicación, han aparecido varios artículos sobre el tema⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Puesto que este es un trabajo que pretende versar sobre temas de Historia de la Pediatría, no podemos extendernos en la fisiopatología del proceso. Basta decir que la ausencia de Cl^- intratubular renal favorece un incremento en la secreción de H^+ y K^+ en las porciones distales de la nefrona, especialmente, en el ducto colector⁽²¹⁾. De ahí, la alcalosis hipopotasémica.

Finalmente, podemos recordar otra causa poco frecuente de déficit de cloro perinatal. Nos referimos a los vómitos repetitivos maternos al final del embarazo^(22,23).

Epílogo. Eduardo Garín

Es apropiado enfatizar que el examen rutinario para medir los electrolitos en sangre, está basado en el concepto desarrollado por el Dr. Gamble. Las mediciones de cloro, sodio, potasio y bicarbonato en sangre, en los casos descritos en esta presentación, permitieron determinar la presencia de un desequilibrio electrolítico (en estos casos, la alcalosis metabólica) que explicaba la falla del crecimiento en estos pacientes.

Cuando estudiamos el caso 1 para determinar la causa de la alcalosis metabólica, inicialmente atribuimos el déficit de cloro a un exceso de pérdidas del electrolito. Sin embargo, no encontramos tales pérdidas de origen renal, de la piel y ausencia de diarrea por el tubo gastrointestinal. Estos resultados nos condujeron a probar la hipótesis que el déficit de cloro era debido a la fórmula que presentaba una concentración de cloro bajo los mínimos recomendados. La hipótesis fue confirmada, pues los síntomas y la hipocloremia se normalizaron al aumentar el ingreso de cloro en la dieta y reaparecieron cuando, subsecuentemente, se volvió a usar la fórmula causante del problema.

Lo importante fue que estos resultados se comunicaron a las autoridades de Salud, lo que condujo a promulgar, en 1980, *The Infant Formula Act*. Esta ley estableció que las fórmulas de los lactantes cumplieran con estándares cualitativos específicos de los nutrientes (entre ellos, el cloro).

Es interesante que la reducción del contenido de sodio y cloro en las fórmulas fue el resultado de las sugerencias del Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría en 1976, tratando de evitar la hipertensión.

Como corolario, las autoridades de Salud tienen que estar siempre atentas a que las fórmulas para lactantes deben contener una concentración de cloro de acuerdo con los estándares. La falta de vigilancia resultó en la situación descrita en el caso 2 (uso de Aptamil-1) y en el caso 3 (uso de Vitasol). Lo importante es que “la historia no se ha repetido”. No ha habido casos publicados desde 1983.

Bibliografía

- Butler AM, Wilson JL, Farber S. Dehydration and acidosis with calcification at renal tubules. *J Pediatr.* 1936; 8: 489-99.
- Holliday MA, James L, Gamble J. *J Pediatr.* 1993; 122: 156-61.
- Gamble JL, Ross SG. The factors in the dehydration following pyloric obstruction. *J Clin Invest.* 1925; 1: 403-23.
- Gamble JL, McIver MA, Marsh P. A study of the effects of pyloric obstruction in rabbits. *J Clin Invest.* 1925; 1: 531-45.
- Burnett CH, Burrows BA, Commons RR, Towery BT. Studies of alkalosis II. Electrolyte abnormalities in alkalosis resulting from pyloric obstruction. *J Clin Invest.* 1950; 29: 175-86.
- Gamble JL, Fahey KR, Appleton J, MacLachlan E. Congenital alkalosis with diarrhea. *J Pediatr.* 1945; 26: 509-18.
- Garin EH, Geary D, Richard GA. Soybean formula (Neo-Mull-Soy) metabolic alkalosis in infancy. *J Pediatr.* 1979; 95: 985-7.
- Linshaw MA, Harrison HL, Gruskin AB, Prebis J, Harris J, Stein R, et al. Hypochloremic alkalosis in infants associated with soy protein formula. *J Pediatr.* 1980; 96: 635-40.
- Rodríguez-Soriano J, Vallo A, Castillo G, Oliveros R, Cea JM, Balzategui MJ. Biochemical features of dietary chloride deficiency syndrome: a comparative study of 30 cases. *J Pediatr.* 1983; 103: 209-14.
- Mesa Medina O, González JL, García Nieto V, Romero Ramírez S, Marrero Pérez C. Alcalosis metabólica de origen dietético en un lactante. *An Pediatr (Barc).* 2009; 70: 370-3.
- Roy S III, Arant BS Jr. Alkalosis from chloride-deficient Neo-Mull-Soy. *N Engl J Med.* 1979; 301: 615.
- Hellerstein S, Duggan E, Grossman HM, McCamman S, Sharma P, Welchert E. Metabolic alkalosis and Neo-Mull-Soy. *J Pediatr.* 1979; 95: 1083-4.
- Grossman H, Duggan E, McCamman S, Welchert E, Hellerstein S. The dietary chloride deficiency syndrome. *Pediatrics.* 1980; 66: 366-74.
- Hellerstein S, Duggan E, Merveille O, Scarth L. Follow-up studies on children with severe dietary chloride deficiency during infancy. *Pediatrics.* 1985; 75: 1-7.
- Willoughby A, Moss HA, Hubbard VS, Bercu BB, Graubard BI, Vietze PM, et al. Developmental outcome in children exposed to chloride-deficient formula. *Pediatrics.* 1987; 79: 851-7.
- Malloy MH, Willoughby A, Graubard B, Lynch J, McCarthy M, Moss H, et al. Exposure to a chloride-deficient formula during infancy: outcome at ages 9 and 10 years. *Pediatrics.* 1990; 86: 601-10.
- Malloy MH, Graubard B, Moss H, McCarthy M, Gwyn S, Vietze P, et al. Hypochloremic metabolic alkalosis from ingestion of a chloride-deficient infant formula: outcome 9 and 10 years later. *Pediatrics.* 1991; 87: 811-22.
- Fourreau D, Peretti N, Hengy B, Gillet Y, Courtil-Teyssedre S, Hess L, et al. Pediatric nutrition: Severe deficiency complications by using vegetable beverages, four cases report. *Presse Med.* 2013; 42: e37-43.
- Vitoria I. The nutritional limitations of plant-based beverages in infancy and childhood. *Nutr Hosp.* 2017; 34: 1205-14.
- Verduci E, D'Elia S, Cerrato L, Comberiati P, Calvani M, Palazzo S, et al. Cow's milk substitutes for children: Nutritional aspects of milk from different mammalian species, special formula and plant-based beverages. *Nutrients.* 2019; 11: 1739.
- Galla JH, Gifford JD, Luke RG, Rome L. Adaptations to chloride-depletion alkalosis. *Am J Physiol.* 1991; 261: R771-81.
- Marti Fernández J, Salcedo Abizanda S, Peguero Monforte G. Hipocloremia transplacentaria. *An Esp Pediatr.* 1988; 29: 261-2.
- Heras Gironella H, Mengual Gil J, Arana Navarro T, Loris Pablo C. Déficit de cloro perinatal. *Rev Esp Pediatr.* 1990; 46: 263-6.



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Representación del niño en la pintura española



J. Fleta Zaragoza

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria
Facultad de Ciencias de la Salud.
Universidad de Zaragoza

Marcelina Poncela, pintora naturalista

Poncela desarrolló su vida artística entre originales bodegones, paisajes, retratos y escenas costumbristas en diferentes soportes y técnicas, especialmente al óleo, obras con las que participó en diversos concursos y exposiciones. Fue una destacada pintora naturalista española que compaginó, durante un tiempo, sus aficiones artísticas con su trabajo como maestra.

Vida, obra y estilo

Marcelina Poncela Ontoria nació en Valladolid en 1864 y falleció en Quinto de Ebro (Zaragoza) en 1917. Sus padres fueron Ángel Poncela y Sotera Ontoria. Obtuvo el título de Maestra de Primera Enseñanza en 1879, a los quince años de edad. Al morir su padre, en 1882, se trasladó a Madrid donde vivía su tía paterna. En esta ciudad alcanzó el nivel superior de Magisterio, con cuyo título podía acceder a ser profesora en las propias Escuelas Normales o ser inspectora de Primera Enseñanza.

Poncela pronto quiso trabajar en lo que realmente le importaba, la pintura, y entre 1884 y 1891, estuvo matriculada en la Escuela Especial de Pintura, Escultura y Grabado de Madrid, es decir, lo que luego se llamó la Real Academia de Bellas Artes de San Fernando, obteniendo siempre las máximas calificaciones. Tuvo como profesores a Carlos Haes y Sebastián Gessa para paisaje y temas florales, y a Alejandro Ferrant para perfeccionar la acuarela.

Como estudiante de arte, en 1885, obtuvo una beca de la Diputación de Valladolid y, como compensación a esta ayuda, la pintora debía donar dos obras. En 1889 obtuvo otra beca del Ayuntamiento de esta misma ciudad que duró un año; el Ayuntamiento recibió a cambio las obras tituladas *María Cristina y Alfonso XIII niño* y *La azotea*. Además de estas ayudas, su contacto con Valladolid eran principalmente los concursos que organizaba la Academia de Bellas Artes; así en 1889 obtuvo un premio de primera clase con el óleo titulado *La capilla de la aldea*.

Esta artista era apreciada y reconocida en esta ciudad y de ella se ocupó en más de una ocasión el periódico *El Norte de Castilla*, cuando daba cuenta de exposiciones y concursos haciendo críticas favorables, como la del 2 de octubre de 1890,

al tratar de unas acuarelas presentadas. Una de ellas, *En el campo*, fue presentada ese mismo año en la exposición en la Academia de Bellas Artes de Madrid y, años más tarde, fue comprada por la duquesa de Medinaceli. Posteriormente, estuvo muy vinculada al Círculo de Bellas Artes, donde se impartían clases de acuarela y dibujo del natural, grabado, aguafuerte y perspectiva. Allí recibió enseñanzas del natural durante cuatro años.

En 1894 se casó con Enrique Jardiel, natural de Quinto de Ebro, un estudiante que tenía tres años menos que ella; para hacer frente a la nueva situación, Enrique trabajó como delineante en la división de Ferrocarriles de Madrid y se dedicó además al periodismo. El matrimonio Jardiel Poncela tuvo cuatro hijos: tres hijas nacidas en Quinto de Ebro y un hijo nacido en Madrid llamado Enrique, como su padre, escritor, dramaturgo y comediógrafo bien conocido.

Marcelina Poncela daba clases particulares de dibujo y pintura y seguía preparando las oposiciones para profesora de la Normal; cuando ganó la plaza como interina, fue destinada a la Escuela Normal de Zaragoza, pero por una serie de circunstancias nunca la ocupó. Por esta razón, dejó de pertenecer al cuerpo estatal de profesores.

Según la especialista en su obra, María Dolores Cid, su formación académica fue muy completa, por lo que consiguió una buena técnica del dibujo que le servía de preparación para sus pinturas. Empezó haciendo dibujos a lápiz y a carboncillo, muchos de los cuales trasladó después al óleo. Dibujaba sobre papel, unas veces de pequeño tamaño y otras de gran formato; en este caso, se trataba de obras acabadas, no simples apuntes, sino obras destinadas a concursos. Empleaba la técnica del albayalde y también utilizaba el lápiz conté, que era muy popular en el siglo XIX.

Algunos de sus dibujos están hechos a plumilla; son de gran calidad y merecieron premios de primera clase. Utilizó también la pintura al pastel, pero esta técnica es frágil y difícil de conservar, por lo que apenas hay un par de ejemplares conocidos. Fue una gran acuarelista, técnica que aprendió con Alejandro Ferrant; debió ser muy considerada en esta técnica, pues la nombraron socia honoraria de la Sociedad de Acuarelistas de Madrid.

Además de los bodegones, las flores, los paisajes y las escenas costumbristas, se ocupó, fundamentalmente, del retrato, tanto a lápiz como al óleo. A veces, esos retratos se apoyaban en la existencia de una fotografía, práctica muy común a finales del siglo XIX, pues muchos artistas aprovechaban esta oportunidad para hacer óleos de retratos de personajes de difícil acceso, pero que sus fotografías se podían encontrar con cierta facilidad. Tal fue el caso del retrato que la pintora hizo de la Reina Regente y Alfonso XIII niño en 1890, a partir de una fotografía de Fernando Debas; este cuadro se conserva en el Ayuntamiento de Valladolid. Casi toda la obra de Marcelina Poncela, desde sus apuntes de juventud hasta la madurez, se conserva en colecciones particulares de la familia. Otras obras se encuentran en instituciones que en su día otorgaron una beca o un premio.

Los niños representados en su obra

Marcelina Poncela pintó a niños y adolescentes en diversas ocasiones, sobre todo a sus hijos, familiares y conocidos. Así mismo, los incluye en paisajes y en múltiples escenas rurales. Exponemos, a continuación, algunos de sus cuadros con motivos infantiles.

El óleo *Sagrada Familia*, representa a la Virgen María, San José y el Niño en una escena familiar, reproducción fiel de una obra de Murillo, de 1650, actualmente en el Museo del Prado. La Virgen está sentada con un ovillo de hilo en la mano, al lado de la rueca y un cesto de ropa; mira complaciente hacia su hijo, que está con la mano derecha elevada y con un pajarito, mientras mira al perro que se encuentra en el primer plano. El Niño ocupa el centro de la composición. San José, también sentado, sujeta al pequeño. Los colores son fríos, con predominio del marrón en diversas tonalidades, el gris y el blanco. La vestimenta es holgada, con amplios pliegues.

La anatomía de las tres figuras y la del perro es muy acertada, aunque se advierte alguna diferencia con las figuras del cuadro original de Murillo. En efecto, en la obra *Sagrada Familia del pajarito* del pintor sevillano, el trazo es más preciso, los colores más vivos y, además, existen algunas diferencias en los objetos que complementan la estancia y en el fondo de la obra; una de ellas, se aprecia muy bien en los detalles de la mesa de carpintero que se observa a la derecha del cuadro. Por otra parte, la obra de Murillo es de mayores dimensiones. Luz frontal, irradiada desde el Niño Jesús y composición dinámica. Es un óleo sobre lienzo de 83 por 109 cm y está fechado en 1884.

La Sagrada Familia ha sido representada por diversos pintores de todas las épocas y estilos, desde la Alta Edad Media hasta los movimientos pictóricos contemporáneos. Destacaremos las de Rafael en 1518, El Greco en 1595, Carducho en 1631, Espinosa en 1640, Bayeu en 1776 y Goya en 1877, entre otros muchos (Fig. 1).

La composición *María Cristina con Alfonso XIII niño* representa a dos figuras: un adulto y un niño de corta edad, de alrededor de cuatro o cinco años. Ambos posan para la artista de frente, en actitud resignada y algo hierática; posiblemente, la dama está sentada y de medio cuerpo, y el niño sobre sus piernas en tres cuartos. Los rasgos de ambas figuras están bien conseguidos y son proporcionados. La dama es



Figura 1. *Sagrada Familia*.

rubia y viste ropaje de época: camisa blanca y chaqueta azul oscuro. No lleva pendientes ni otros adornos. El niño, también rubio, tiene facciones agradables, aunque el pabellón auricular izquierdo es de baja implantación y presenta una frente muy despejada. Lleva camisa blanca a rayas, pañuelo al cuello y pantalón de un color azul. Los detalles muestran claramente que pertenecen a la realeza.

Pincelada acabada, luz frontal y fondo oscuro, colores fríos y cálidos a la vez y estructura triangular. Algunos autores tienen dudas de la autoría de esta composición. La obra está fechada hacia 1890, cuando el rey Alfonso XIII tenía cuatro años de edad. Es un óleo que mide 82 por 65 cm y pertenece al Ayuntamiento de Valladolid.

También han pintado a Alfonso XIII de niño: Gómez Moreno en 1887, Antonio Caba en 1890, Fernando Tirado en 1891, Federico Godoy en 1891 y Luis Álvarez en 1898, entre otros pintores. Naturalmente, en todos estos retratos, la imagen del futuro rey es muy semejante (Fig. 2).

Mis muñecos es una obra en la que aparecen cuatro niños. Tres de ellos son hijos de la pintora: en un primer plano apa-



Figura 2.
*María
Cristina con
Alfonso XIII
niño.*



Figura 3. *Mis muñecos.*

rece Enrique, de unos dos años de edad, en segundo y tercer plano aparecen las otras dos hijas, de unos ocho o diez años de edad. Al fondo y a la izquierda de la composición, se visualiza otro niño que va en un cochecito guiado por el ama o cuidadora.

La escena se sitúa en un parque de Madrid, es un día primaveral y los tres hijos posan para la artista en actitud colaboradora. El niño pequeño parece estar sentado y lleva un juguete en sus manos, viste ropa blanca y sombrero. La hija que está sentada en el banco, es la mayor, vestida a la usanza del siglo XIX, con vestido blanco a pliegues, collar con medalla, calcetines negros, pelo largo y dos lazos de color rosa que le sujetan el pelo, que cae sobre sus hombros. En su mano derecha lleva una naranja y con la mano izquierda sujeta un aro, objeto de mucho predicamento en la época. Tras el banco, está otra niña con vestido parecido al de su hermana, collar de piedras azules, lazo azul en el pelo y de su mano pende un globo de colores.

Hay que hacer notar que la anatomía de las figuras es normal. El espacio se completa con una sombrilla, un ramo de flores, otras dos naranjas y otros objetos que hay sobre la mesita, a la derecha del cuadro. Al fondo se observan unos árboles de varios tamaños y un quiosco. Los colores son muy

variados, destacando los blancos y los verdes. Buen sentido de la perspectiva y una luz que emana del frente. Es un óleo fechado en 1904 y mide 119 por 166 cm (Fig. 3).

Campesinos asturianos es una de las abundantes composiciones de carácter ambiental y costumbrista que pintó Marcelina Poncela; en este caso se trata de un ambiente rural de Asturias. Aparecen cuatro niños: dos hablando con una mujer en el primer plano, otro sentado a la entrada de un aprisco con ganado y el cuarto es un lactante que está tomando el pecho de su madre, a la derecha de la composición.

Los dos niños del primer plano pueden tener alrededor de seis o siete años de edad, están sentados y descalzos, llevan camisa blanca y pantalón largo; uno de ellos lleva un sombrero. El niño que cuida del ganado parece un adolescente, lleva un palo en la mano izquierda, sombrero y zuecos, y mira hacia la mujer que está de pie. Finalmente, el niño que está

lactando puede tener alrededor de cinco o seis meses y está desnudo; su madre está sentada a la entrada de la casa rural.

No se aprecia bien la anatomía de las figuras ni los detalles de las ovejas, pero parecen normales. El ambiente se completa con diversos objetos, como un cubo, una tinaja, un tronco y abundantes cañas, que conforman verdaderas vallas para el aprisco. También hay otra cabaña al fondo del cuadro y aparecen abundantes árboles y celajes con nubes. Excelente tratamiento de la perspectiva y del manejo de los colores, especialmente con una amplia gama de amarillos y marrones. Se trata de un óleo sobre lienzo de 150 por 200 cm. Se desconoce la fecha de realización (Fig. 4).

Bibliografía

- Maza E. Mujeres ilustres en Valladolid. Siglos XII-XIX. Marcelina Poncela Ontoria (1864-1017). Ayuntamiento de Valladolid. Valladolid. 2003.
- Marcelina Poncela. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Marcelina_Poncela.
- Cid MD. Aragón en la vida y en la pintura de Marcelina Poncela. AACA. Asociación Aragonesa de Críticos de Arte. Número 40. 2017.
- Cid MD. Marcelina Poncela Ontoria. 1864-1917. Una pintora de Valladolid. Trabajo Fin de Máster. Instituto Simancas. Universidad de Valladolid. Curso 2013-2014.



Figura 4. *Campesinos asturianos.*



Crítica de libros

El significado de la adolescencia

J.A. Pérez Quintero



Este libro pudiera suponerse dirigido a pediatras o a todos aquellos profesionales sanitarios implicados en la atención sanitaria al adolescente, pero después de leerlo y disfrutar en todo su recorrido, yo lo haría extensivo al público en general y recomendable para los padres de niños en edades de 9 a 30 años (o más).

Si bien, va especialmente dirigido su atención al mundo de la adolescencia, supone un recorrido muy bien documentado y justificado del porqué de muchas cosas que hacemos y sentimos, y que casi nunca nos paramos a reflexionar la razón de las mismas. Consideramos la vida tal como nos viene, sin entrar en detalles de qué ha justificado todos esos cambios en nuestra forma de pensar y vivir a lo largo de los tiempos.

Su contenido, con una extensión de casi 664 páginas, invita a leerlo desde un principio y engancha como un libro que se disfruta aprendiendo de él. Se organizan en 9 bloques principales, cada uno de ellos además entre los que se incluyen subapartados en el que entra en el detalle de los mismos. Además, incluye 223 figuras y fotos, personales, familiares, numerosos algoritmos y tablas de elaboración propia o tomadas principalmente de *Wikimedia commons*. La bibliografía consultada y el número de citas son sorprendentes y al alcance de pocas personas.

Creo que hace un recorrido estupendo, de la vida en general, con reflexiones y expresiones coloquiales, tradicionales, alusiones y citas referenciadas, muy oportunas en cada



caso, de todo tipo de medios (películas, cómics, series, libros, etc.) no solo actuales, sino de toda la historia de la humanidad, de nuestra infancia y de los que no son tan jóvenes, solo disponibles para personas que aúnan la riqueza cultural del autor a su magnífica memoria que no deja indiferente a nadie.

No he querido hacer ningún comentario hasta terminar de leer el libro, por si cambiaba en algo mi opinión, y sacar una idea global del mismo. Reconozco que he aprendido mucho leyéndolo (y no solo de medicina recordando al Dr. Letamendi) y he recordado muchas cosas que al parecer tenía almacenadas en algún rincón perdido de mi cerebro y que o bien el “gorila que aún tengo dentro” o mi economía cerebral decidió en algún momento que debía de obviar

como forma de ahorro neuronal.

El pediatra Pérez Quintero creo que ha publicado un texto literario, describiendo con gran mérito lo que es la crianza, el arte de la educación, de alimentar y conseguir para nuestros hijos el objetivo que tienen todos los padres, que es conseguir que nuestros hijos sean unos adultos bien formados, sanos, alegres, fuertes, con personalidad, libres y, sobre todo, felices con lo que son o pueden llegar a ser. Para ello en el capítulo 7, que dedica a lo que pueden hacer los padres, expone hasta 74 recomendaciones; y cuando se refiere a qué debemos enseñar a nuestros hijos, extiende su prosa a 76 puntos, muy detallados también.

El Dr. Pérez Quintero me consta que es un magnífico pediatra, médico de familia, gran comunicador, extraordinario docente y padre de tres hijos adolescentes. Él mismo afirma que ha escrito este libro basándose en sus experiencias como padre y pediatra, pero recurriendo a una rica documentación sobre filosofía, antropología, psicología, historia, etc. Creo que todos aprenderemos con este libro y con este autor.

Cristóbal Coronel Rodríguez
Presidente de la SEPEAP



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria

Actualización bibliográfica

Ecografía o radiografía para sospechas de fracturas pediátricas del antebrazo distal

Snelling PJ, Jones P, Bade D, et al; BUCKLED Trial Group. Ultrasonography or Radiography for Suspected Pediatric Distal Forearm Fractures. *N Engl J Med.* 2023; 388: 2049-57. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMdo007051/full/>

Los datos sobre si la ultrasonografía para el diagnóstico por imagen inicial de fracturas de antebrazo en niños y adolescentes es no inferior a la radiografía para la función física posterior del brazo son limitados.

En este ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico, de no inferioridad en Australia, se reclutaron participantes de 5 a 15 años de edad que acudieron al servicio de Urgencias con una lesión aislada en el antebrazo distal, sin una deformidad clínicamente visible, en quienes estaba indicada una evaluación adicional con diagnóstico por imagen. Los participantes fueron asignados al azar para someterse inicialmente a una ecografía o radiografía en el punto de atención y luego fueron seguidos durante 8 semanas. La variable principal fue la función física del brazo afectado a las 4 semanas, evaluada con el uso de la puntuación validada del Sistema de Información de Medición de Resultados Informados por el Paciente (PROMIS) para extremidad superior pediátrica (rango, 8 a 40, donde puntuaciones más altas indican una mejor función); el margen de no inferioridad fue de 5 puntos.

Se reclutaron un total de 270 participantes, y se dispuso de resultados de 262 participantes (97 %) a las 4 semanas (con un intervalo de ± 3 días), según lo especificado previamente. Las puntuaciones PROMIS a las 4 semanas en el grupo de ecografía, no fueron inferiores a las del grupo de radiografía (media, 36,4 y 36,3 puntos, respectivamente; diferencia de medias, 0,1 puntos; intervalo de confianza [IC] del 95 %, -1,3 a 1,4). Los análisis por intención de tratar (en 266 participantes con datos de la variable principal registrados en cualquier momento) produjeron resultados similares (diferencia de medias, 0,1 puntos; IC del 95 %, -1,3 a 1,4). No se pasaron, por alto, fracturas clínicamente importantes y no hubo diferencias entre los grupos en cuanto a la aparición de eventos adversos.

En niños y adolescentes con una lesión en el antebrazo distal, el uso de la ecografía como método inicial de diagnóstico por imagen no fue inferior a la radiografía, en lo que respecta al resultado de la función física del brazo a las 4 semanas.

Grupo de trabajo de Actualizaciones Bibliográficas de SEPEAP

Visita nuestra web

Director: Dr. J. López Ávila



www.sepeap.org

A través de nuestra Web puedes encontrar:

- Información de la Agencia Oficial del Medicamento.
- Criterios del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre la valoración de méritos para la fase de selección de Facultativos Especialistas de Área.
- Puedes bajar los CD de los Congresos Nacionales de la SEPEAP.
- Puedes acceder a los resúmenes de los últimos números de *Pediatría Integral*.
- También puedes acceder a los números anteriores completos de *Pediatría Integral*.
- Información sobre Congresos.
- Informe sobre Premios y Becas.
- Puedes solicitar tu nombre de usuario para acceder a toda la información que te ofrecemos.
- Ofertas de trabajo.
- Carpeta profesional.
- A través de nuestra Web tienes un amplio campo de conexiones.

Nuestra web: www.sepeap.org ¡Te espera!

Pediatría Integral número anterior

Volumen XXVII - 2023 - Número 4

“Pediatría Social”

1. Salud digital y ciberacoso
M.A. Salmerón Ruiz
2. Redes sociales y pantallas: impacto en la edad pediátrica
P. Serrano Marchuet, L. López Granados
3. Maltrato infantil y abuso sexual
P. Sánchez Mascaraque, P. Hervías Higuera
4. Violencia en la infancia y la adolescencia
E. Villalobos Pinto, M. Lloret Carnicero
5. Niño con múltiples patologías / patología compleja
M. García Fernández de Villalta, A. Rodríguez Alonso

Temas del próximo número

Volumen XXVII - 2023 - Número 6

“Patología infecciosa (II)”

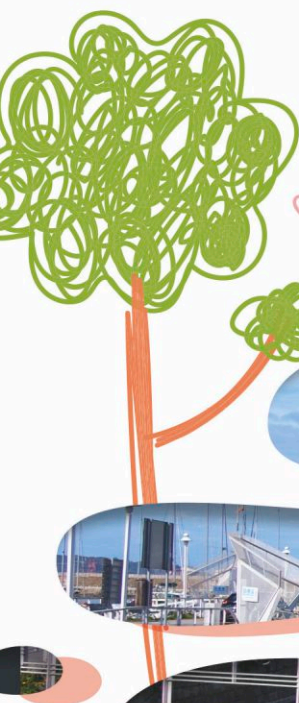
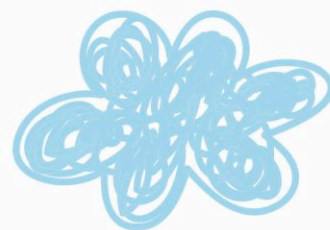
1. COVID-19 pediátrico
M.P. Lupiani Castellanos, M.R. Albañil Ballesteros
2. Síndromes mononucleósicos
F. Baquero Artigao, B. Bravo Queipo de Llano
3. Uso racional de antibióticos en Pediatría
A. Montesdeoca Melián, M. Castillo de Vera
4. Patología tropical en la población pediátrica
V. Fumadó Pérez
5. Meningitis y meningoencefalitis
B. Gómez Cortés, I. Gangoiti Goikoetxea, J. Benito Fernández

37 CONGRESO NACIONAL
Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria

sepeap

19-21 OCTUBRE
Palacio de Congresos de Gijón

2023



sepeap
Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



SOCIEDAD DE PEDIATRÍA
ASTURIAS, CANTABRIA Y CASTILLA Y LEÓN



FUNDACIÓN PRANDI
DE PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA

GRUPO PACIFICO
The power of meeting

C/ Marià Cubí 4 · Pral. 08006 Barcelona
C/ Castelló 128, 7ª planta · 28006 Madrid
congreso-sepeap@pacifico-meetings.com
www.sepeap.org