



Para citaciones: Parrado, Z., Cardenas, V., Medina, S., Márquez, K. (2020). Fiebre periódica en Pediatría: abordaje ambulatorio. *Revista Ciencias Biomédicas*, 9(1), 44-53.

Recibido: 8 de octubre de 2019
Aprobado: 9 de diciembre de 2019

Autor de correspondencia:
 Zayra Daniela Parrado
zdparrados@unal.edu.co

Editor: Inés Benedetti. Universidad de Cartagena-Colombia.

Copyright: © 2020. Parrado, Z., Cardenas, V., Medina, S., Márquez, K. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/> la cual permite el uso sin restricciones, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre y cuando el original, el autor y la fuente sean acreditados.



Fiebre periódica en Pediatría: abordaje ambulatorio

Periodic fever in Pediatrics: ambulatory approach.

Zayra Daniela Parrado Sánchez¹, Vicky Carolina Cárdenas Hernández¹, Sebastián Camilo Medina Rivera², Kelly Christina Márquez Herrera³

¹ Servicio de Urgencias Fundación Hospital de la Misericordia HOMI, Bogotá, Colombia.

² Servicio de Pediatría Fundación Hospital de la Misericordia HOMI; Servicio de Pediatría, Clínica de Marly, Bogotá, Colombia.

³ Infectología Pediátrica, Hospital Central de la Policía, Bogotá, Colombia.

RESUMEN

La fiebre es un síntoma frecuente en la edad pediátrica; la mayoría de las veces es causada por infecciones de etiología viral que se autolimitan. En raras ocasiones los pacientes pueden cursar con episodios de fiebre de días a semanas de duración asociados a síntomas específicos, que se encuentran separados por intervalos asintomáticos, con una periodicidad predecible (fiebre periódica). En estos pacientes es importante realizar una historia clínica completa, con un interrogatorio y examen físico detallados, excluir las causas infecciosas más frecuentes y posteriormente realizar exámenes de laboratorio que permitan establecer un diagnóstico sindromático. El objetivo del presente artículo es describir el abordaje diagnóstico de los pacientes pediátricos con síndromes de fiebre periódica desde el ámbito ambulatorio.

Palabras Clave: Fiebre periódica; pediatría; fiebre recurrente; síndromes inflamatorios.

ABSTRACT

Fever is a frequent symptom in pediatric age; most of the time it's caused by infections of viral etiology that are self-limited. On rare occasions, patients may present with episodes of fever lasting days to weeks with specific associated symptoms, which are separated by asymptomatic intervals, with a predictable periodicity (periodic fever). In these patients, it is important to take a complete medical history, with a detailed questioning and physical examination, to exclude the most frequent infectious causes, and then to perform laboratory tests that lead to a syndromic diagnosis. The objective of this article is to describe the diagnostic approach to pediatric patients with periodic fever syndromes from the outpatient setting.

Keywords: Periodic fever; pediatrics; relapsing fever; inflammatory syndrome.

INTRODUCCIÓN

La fiebre en niños es un síntoma muy común, representa un motivo de consulta frecuente tanto en urgencias como en consulta externa, y puede generar altos niveles de angustia en los padres (1). Generalmente se presenta de forma secundaria a infecciones virales autolimitadas (2); sin embargo, aunque su etiología puede ser diversa, entre más crónica, recurrente o periódica sea, menor será la posibilidad de que su origen sea infeccioso y en ese sentido, nos permitirá realizar un abordaje desde la consulta externa de forma gradual, sin demora, pero de manera detallada en el tiempo.

El abordaje de un paciente con historia de síndrome febril debe ser muy completo y el médico debe tomarse el tiempo necesario para realizar un excelente interrogatorio que incluya la caracterización de los episodios y la periodicidad de los mismos, los síntomas que acompañan a la fiebre, los antecedentes personales y familiares; además de realizar un examen físico minucioso para poder establecer una impresión diagnóstica e iniciar una búsqueda enfocada de las causas (3), así como plantear un plan y un manejo dirigidos.

MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión de la literatura sobre fiebre periódica y su abordaje en la consulta externa de pediatría; para ello se tuvieron en cuenta su definición y las diferentes acepciones de la misma, según su patrón de presentación.

En el presente artículo, se realiza un enfoque de los síndromes de fiebre periódica, dejando por fuera el abordaje de la fiebre prolongada y la fiebre de origen desconocido.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Definición

La temperatura corporal tiene variaciones durante el día y en los niños puede aumentar hasta 1 a 1,5 °C (4,5). Aunque en niños menores de tres meses se puede considerar significativa una elevación por

encima de 37,5 °C, en general, se considera fiebre una temperatura mayor a 38 °C (5). Es importante entender que la fiebre se presenta con variaciones en su frecuencia denominadas patrones, que pueden ser una guía al momento de excluir diagnósticos diferenciales, pues cada patrón sugiere una etiología distinta de acuerdo a su presentación, como se presenta en la recopilación realizada en esta revisión (3,6,7), (Tabla 1).

Cuando es posible excluir las infecciones agudas y crónicas en pacientes con fiebre prolongada, recurrente o periódica, el diagnóstico diferencial incluye: malignidad, inmunodeficiencia y afecciones inflamatorias/autoinmunes (3). Algunas personas presentan mutaciones causales de los que hasta hoy se denominan: síndromes de fiebre periódica hereditarios, y abarcan varios defectos moleculares en su inmunidad (6).

Los síndromes de fiebre periódica son un grupo de trastornos de la inmunidad innata que causan inflamación multisistémica y se presentan con fluctuaciones inexplicables o episodios recurrentes de fiebre, acompañados generalmente de inflamación en las articulaciones, ojos, piel o superficies serosas (8).

En la actualidad se acepta que la inflamación puede ser el resultado de varios mecanismos patogénicos, que incluyen: las inflamomasopatías con producción desregulada de Interleucina 1 (IL-1) como en la FMF (fiebre mediterránea familiar) y los CAPS (del inglés: Cryopyrin Associated Periodic Syndromes), entre los que se incluyen: el FCAS (del inglés: Familial Cold Autoinflammatory Syndrome), el MWS (del inglés: Muckle-Wells-Syndrome), y el NOMID/CINCA (del inglés: Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease ó Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular Syndrome); estrés intracelular que genera la producción de especies reactivas de oxígeno, autofagia aberrante y activación de quinasas como en el síndrome periódico asociado al factor de necrosis tumoral (TNF, del inglés: Tumoral Necrosis Factor), TRAPS (del inglés: TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome) y la MKD (del

inglés: Mevalonate kinase deficiency); mecanismos reguladores defectuosos que afectan la señalización de citocinas o la pérdida de la función de los inhibidores, como se observa en la DIRA (del inglés: Deficiency of the IL-1 receptor antagonist) y la DITRA (del inglés: Deficiency of the IL-36 receptor antagonist); señalización mejorada de factor nuclear kappa beta (NF-kb) como se ve en el síndrome de

Blau; aumento de la señalización de interferón (IFN) en SAVI (del inglés: STING-associated vasculopathy of infancy) y CANDLE (del inglés: Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome), y síndrome de temperatura elevada o deficiencia de enzimas como la adenosina desaminasa (8).

Tabla 1. Definiciones y tipos de presentación de la fiebre en niños

TIPOS DE PRESENTACIÓN DE LA FIEBRE	
Recurrente	<ul style="list-style-type: none"> - Episodio febril único durante el cual los signos (incluida la fiebre) y los síntomas aumentan y disminuyen. - Episodios febriles repetidos no relacionados que involucran un sistema de un solo órgano (Ej., tracto urinario) - Episodios febriles repetidos que ocurren a intervalos irregulares que involucran diferentes sistemas de órganos en los cuales la fiebre es un componente variable.
Prolongada	<ul style="list-style-type: none"> - Episodio único en el que la duración de la fiebre es más larga de lo esperado para el diagnóstico clínico (p. ej., síndrome viral que dura más de 10 días). - Episodio único en el que la fiebre fue inicialmente una característica prominente pero luego se convirtió en un grado bajo o solo un problema percibido.
De origen desconocido	<ul style="list-style-type: none"> - Episodio único de fiebre que dura más de 3 semanas durante el cual se presenta fiebre la mayoría de los días > 38.3° C; y luego de 1 semana de evaluación clínica y paraclínica el diagnóstico sigue siendo incierto.
Periódica	<ul style="list-style-type: none"> - Episodios recurrentes de una enfermedad en los que la fiebre es la característica principal, que duran de días a semanas y tienen características predecibles de los síntomas, separados por intervalos de periodos completamente asintomáticos con periodicidad que puede ser regular o irregular.

(3,6,7).

Epidemiología de los síndromes de fiebre periódica

Además de las formas hereditarias de los síndromes de fiebre periódica, las enfermedades más prevalentes observadas en la práctica clínica pediátrica son el síndrome de PFAPA (del inglés: Periodic Fever, Aphthous Pharyngitis, Adenitis), y una enfermedad hematológica conocida como Neutropenia cíclica, que también se acompaña de fiebre periódica (6).

Los niños de 2 a 3 años de edad pueden tener diez o incluso más episodios de fiebre al año, los cuales se consideran normales si son autolimitados, no requieren tratamiento antibiótico, ni ameritan hospitalización. Sin embargo, en la FMF, el PFAPA,

el NOMID/CINCA, los episodios de fiebre tienen inicios en la edad escolar, preescolar e incluso neonatal, respectivamente (9).

Los datos epidemiológicos son diferentes para cada síndrome, ya que algunos involucran ascendencia étnica e historia familiar, entre otras características que se presentan resumidas en la recopilación realizada en la tabla 2.

Causas de los síndromes de fiebre periódica

• Causas infecciosas

Dentro del abordaje de la fiebre periódica se deben excluir las causas de fiebre recurrente, que, a diferencia de la primera, puede tener un origen infeccioso (9). Por este motivo, es necesario realizar

un diagnóstico diferencial partiendo de lo más frecuente; descartando infecciones virales, bacterianas y parasitarias, guiados por la clínica y los datos epidemiológicos de cada paciente, y una vez descartadas estas causas proseguir en el estudio de los síndromes inflamatorios.

• **No infecciosas**

En la tabla 3 se resumen los diferentes síndromes inflamatorios asociados a fiebre periódica; se describe la mutación, el tipo de herencia, la periodicidad de la fiebre, el cuadro clínico presentado por los pacientes, los laboratorios útiles para el diagnóstico y el tratamiento específico para cada entidad.

Tabla 2. Epidemiología de los síndromes de fiebre periódica

Síndromes de fiebre periódica	Población afectada
PFAPA (Fiebre periódica, amigdalitis aftosa, adenitis)	No tiene prevalencia étnica, se presenta en todos los grupos.
FMF (Fiebre mediterránea familiar)	Generalmente en poblaciones árabes, turcos, judíos, principalmente Ashkenazi.
TRAPS (Síndrome periódico asociado a receptor TNF)	Inicialmente escoceses e irlandeses, pero en la actualidad no tiene distinción étnica.
MKD (Deficiencia mevalonato kinasas)	Mayor prevalencia en franceses, alemanes y personas con ascendencia europea. No tiene diferencias entre hombres y mujeres.
DIRA (Deficiencia de antagonista del receptor IL-1)	Se han observado mutaciones fundadoras que causan DIRA e en las poblaciones de Puerto Rico, países bajos, Terranova, Palestina, Líbano y Brasil.
CAPS (Síndrome periódico asociado a crioporina)	No tiene prevalencia étnica.

(8,10,11).

Historia clínica

En el contexto de una consulta pediátrica, es responsabilidad del médico tratante realizar una historia clínica detallada, que parte de una anamnesis completa que permita depurar opciones diagnósticas, evaluando factores determinantes como la edad, el sexo y los antecedentes del paciente. Se debe ahondar en muchos aspectos que puedan orientar el diagnóstico, como, por ejemplo:

- Sexo y edad actual del paciente.
- Edad de inicio de los síntomas y duración de los mismos.
- Sintomatología asociada a la fiebre, como:
 - Presencia de úlceras en boca o genitales (lupus, síndrome de Behcet, enfermedad de Crohn).
 - Exantema (MKD) o lesiones en piel.
 - Estomatitis, faringitis (PFAPA).

- Dolor articular, abdominal o torácico recurrente (FMF).
- Adenitis recurrente o resistente al manejo antibiótico.
- Cambios en la orina o en las deposiciones (para descartar infección urinaria recurrente, enfermedad inflamatoria intestinal).
- Síntomas B, presentes generalmente en los procesos neoplásicos.
- Forma de toma de temperatura en casa y valores cuantificados.
- Horas de presentación de la fiebre: matutina, nocturna, variable.
- Patrón de presentación y periodos en los que está asintomático para saber si estamos frente a una fiebre recurrente, periódica, etc, aunque este diagnóstico se hace con el tiempo, por lo que se debe interrogar acerca de los síntomas asociados, la periodicidad y la predictibilidad de los mismos.

- Tratamientos recibidos hasta la fecha y respuesta a los mismos.
- Procedencia, etnia e historia familiar de clínica similar, ya que varios de los síndromes son hereditarios.
- Crecimiento y desarrollo del paciente, ya que existen algunos síndromes y enfermedades infecciosas en los que éste se ve alterado.
- Historia de viajes recientes o contacto con animales, que nos permitirá evaluar la posibilidad de una causa infecciosa/tropical (bartonelosis, malaria, tuberculosis, etc), (3).

Examen físico

Luego de realizar una anamnesis detallada, es necesario realizar un examen físico completo, teniendo en cuenta:

- A. Peso y talla: tablas de crecimiento.
- B. Estado general / Apariencia.
- C. Examen físico completo cefalocaudal, incluyendo la cavidad oral para identificar úlceras o alteraciones dentales, los senos paranasales, las articulaciones para descartar presencia de artritis, dolor, limitación funcional (artritis reumatoidea juvenil, lupus, osteomielitis crónica, etc).
- D. Presencia de: exantema, ganglios linfáticos.
- E. Manifestaciones de sangrado en piel y mucosas, (17).

Exámenes de laboratorio iniciales

La mayoría de los exámenes serán solicitados de acuerdo a las sospechas diagnósticas que surjan luego de la anamnesis (3,17)

1. Hemograma y extendido de sangre periférica: para descartar alteraciones en las líneas celulares que puedan sugerir patología neoplásica o infecciosa.
2. Proteína C Reactiva (PCR) y Velocidad de Sedimentación globular (VSG): se encuentran elevadas en la mayoría de los síndromes de fiebre periódica (en algunos transitoriamente y en otros de forma permanente)
3. Urocultivo - uroanálisis: para descartar la presencia de infecciones urinarias recurrentes, y

además para evidenciar proteinuria en CAPS o en enfermedades autoinmunes. (16)

4. Hemocultivos.

5. Radiografía de tórax.

6. PPD (Derivado Proteico Purificado o Tuberculina), si existen factores de riesgo.

7. Serología para detectar infección por Citomegalovirus, Toxoplasma y Virus de Epstein Barr.

Exámenes de laboratorio especializados

1. Inmunoglobulinas: ya que la fiebre sin causa aparente puede ser la manifestación inicial de una inmunodeficiencia primaria.

2. Estudio genético: Si bien el estudio genético se utiliza para confirmar una sospecha diagnóstica, los paneles genéticos que prueban múltiples trastornos pueden ser útiles cuando persiste la incertidumbre (18).

Indicaciones para remitir a un subespecialista

Una vez identificado y caracterizado el caso del paciente, tomando en cuenta todas las variables antes descritas, y luego de realizar un diagnóstico diferencial que haya permitido excluir la mayoría de las causas asociadas a los síntomas, se pueden encontrar dos puntos claves para considerar la remisión a un subespecialista, según corresponda:

- Un caso con una muy alta sospecha diagnóstica basada en historia familiar, hallazgos clínicos y síntomas del paciente, para el cual es necesario determinar el perfil genético y así confirmarlo o solicitar pruebas altamente específicas además de lo genómico, asegurando el inicio de tratamiento dirigido apoyado en el especialista, lo cual mejorará la probabilidad de éxito.

- Un caso con variables que pueden generar dudas luego de agotar esfuerzos en el trabajo diagnóstico que ha sido valorado por medicina general, pediatría y aún no es posible definir la etiología o con progresión de síntomas, pues se debe pensar que por el beneficio del paciente es necesario contar con un concepto más especializado en el tema que guíe el camino a seguir en su manejo.

Tabla 3. Síndromes inflamatorios asociados a fiebre periódica

	<i>PFAPA (Fiebre Periódica, Amigdalitis Aftosa y Adenitis)</i>	<i>Neutropenia Cíclica</i>	<i>FMF (Fiebre Mediterránea Familiar)</i>	<i>TRAPS (Síndrome Periódico Asociado al Receptor TNF)</i>	<i>CAPS (Síndrome Periódico Asociado a Criopirina)</i>	<i>MKD (Deficiencia Mevalonato Kinasa)</i>	<i>DIRA (Deficiencia del Antagonista de Receptor IL-1)</i>
<u>Mutación</u>	No	<i>Mutación ELANE (Elastase neutrophil expressed)</i>	<i>Mutación gen MEFV (Mediterranean Fever) codifica para proteína Pyrin que regula la liberación de IL1.</i>	<i>Mutación gen TNFRSF1A (TNF receptor superfamily member 1A) en el cromosoma 12, que codifica el receptor 1 de TNF.</i>	<i>Mutación en gen NLRP3 (nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat family pyrin domain-containing 3).</i> <i>Presente en NOMID/CINCA, FCAS y MWS. (del inglés: Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease ó Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular Syndrome, Familial Cold Autoinflammatory Syndrome y Muckle-Wells-Syndrome, respectivamente).</i>	<i>Mutación en gen de Mevalonato Kinasa (aumenta la producción de IL1).</i>	<i>Mutación en gen IL-1RN que codifica el IL-1Ra (receptor antagonista de la proteína IL-1).</i>
<u>Tipo de Herencia</u>	<i>Hasta 10% de personas con historia familiar</i>	<i>Autosómica Dominante</i>	<i>Autosómica Recesiva</i>	<i>Autosómica Dominante</i>	<i>Autosómica Dominante</i>	<i>Autosómica Recesiva</i>	<i>Autosómica Recesiva</i>

<u>Periodicidad de la fiebre</u>	<i>Estricta, casi exacta de 4 a 8 semanas</i>	<i>Regular</i>	<i>Sin periodicidad exacta</i>	<i>Cada 4 a 6 semanas y duran de 5 días a 3 semanas</i>	<i>Sin periodicidad exacta</i>	<i>Sin periodicidad exacta</i>	<i>Sin periodicidad exacta</i>
<u>Clínica</u>	<p>- Faringitis, estomatitis (aftas), adenitis cervical</p> <p>- Crecimiento y desarrollo normal</p> <p>- A medida que pasa el tiempo los episodios son menos frecuentes hasta que tienden a desaparecer.</p>	<p>- Faringitis, úlceras orales dolorosas, adenopatías, neutropenia.</p>	<p>- Episodios cortos 12-72 horas asociado a serositis (que se presenta como dolor abdominal, torácico, artritis), exantema erisipela like</p> <p>Efecto a largo plazo: Amiloidosis</p> <p>80% con primeros síntomas antes de los 10 años.</p>	<p>- Fiebre con dolor abdominal intenso, mialgia, artralgia, exantema eritematoso migratorio, edema orbitario, conjuntivitis, cefalea, linfadenopatía.</p> <p>- Posible amiloidosis a largo plazo.</p>	<p>- NOMID: Inicio neonatal con meningitis aséptica, exantema urticariforme no pruriginoso, deformidades musculoesqueléticas o sordera neurosensorial progresiva.</p> <p>Mortalidad hasta del 20% en la infancia.</p> <p>- FCAS: fiebre baja, artralgias y exantemas con el frío como desencadenante.</p> <p>- MWS: fiebre, conjuntivitis y pérdida progresiva de audición.</p>	<p>- Aumento rápido de fiebre hasta 39°C o más asociado a dolor abdominal, diarrea, emesis, artralgias de grandes articulaciones, úlceras orales.</p> <p>- Síntomas que pueden ser provocados por estrés, vacunas o trauma.</p>	<p>- Inicio neonatal o en la primera semana de vida con:</p> <p>Pustulosis cutánea estéril, edema articular, lesiones osteolíticas dolorosas, periostitis particularmente en costillas y huesos largos y la formación de hueso heterotópico.</p> <p>Fiebre, a menudo de bajo grado característicamente después de un traumatismo cutáneo mecánico.</p>
<u>Laboratorios</u>	<p>Reactantes de fase aguda (RFA) usualmente normales.</p>	Hemograma	<p>Elevación de RFA: PCR (Proteína C reactiva) y VSG (Velocidad de sedimentación globular).</p>	<p>RFA elevados.</p> <p>SAA (Serum amyloid A) muy elevado.</p>	<p>Dependiendo del caso RFA, punción lumbar, potenciales auditivos.</p>	<p>RFA</p> <p>Ecografía abdominal con hepatoesplenomegalia frecuente.</p>	<p>RFA elevados</p>

			<i>IL10 y 12 elevadas.</i>	<i>Estudio genético.</i>			
<u>Tratamiento</u>	<p><i>Corticoide para detener episodios.</i></p> <p><i>- No hay respuesta a AINES (Antiinflamatorios No esteroideos), al acetaminofén ni a los antibióticos</i></p> <p><i>Amigdalectomía en resistencia a corticoides.</i></p>	<i>Factor estimulante de colonias de granulocitos</i>	<p><i>Colchicina (resuelve síntomas y modula RFA).</i></p> <p><i>Dosis:</i></p> <p><i>* < 5 años: <0,5 mg/día</i></p> <p><i>* 5 a 10 años: 0,5-1 mg/día</i></p> <p><i>* > de 10 años: 1-1,5 mg/día</i></p>	<p><i>AINES y corticoides.</i></p> <p><i>Etanercept (Inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa, que controla la frecuencia de los ataques y la necesidad de uso de corticoide)</i></p>	<p><i>AINES para manejo sintomático.</i></p> <p><i>- Inhibidores de IL1 (Anakinra, Canakinumab y Rilonacept) de forma permanente para evitar recaídas.</i></p>	<p><i>Corticoides y AINES disminuyen la duración y frecuencia de ataques</i></p> <p><i>- Etanercept eficaz en el 65% de pacientes.</i></p>	<p><i>Anakinra (forma del IL-1RA producida de forma artificial)</i></p>

CONCLUSIONES

1. Las causas infecciosas de un síndrome febril son las más frecuentes y siempre deben ser descartadas; sin embargo, los pacientes con fiebre periódica difícilmente tendrán un agente infeccioso relacionado.

2. Es de gran importancia la descripción detallada de las características y la frecuencia de aparición de la fiebre, por lo que se debe recomendar a los pacientes realizar un diario de fiebre en el que se documente de forma precisa los datos relacionados no sólo con su forma de presentación, sino también los síntomas de los que se acompaña.

3. En la consulta médica, al finalizar el interrogatorio y el examen físico, se debe lograr una presunción diagnóstica en el 80% de los casos, los exámenes de laboratorio sólo nos permitirán orientar esa sospecha y descartar diagnósticos diferenciales.

4. Los síndromes de fiebre periódica no son la forma de presentación más frecuente de la fiebre en niños, pero hacen parte del diagnóstico diferencial y conocer su existencia nos permite tenerlos en cuenta en los casos de difícil abordaje.

5. Es importante tranquilizar a los padres, aclarar sus dudas y temores frente a la fiebre, recordarles que, si el niño crece adecuadamente y sus exámenes de laboratorio iniciales son normales, contamos con tiempo para estudiar la causa entre los diagnósticos diferenciales.

6. De las entidades anteriormente descritas, las más frecuentes, como el PFAPA y la neutropenia cíclica, tienen un buen pronóstico a futuro.

CONFLICTOS DE INTERESES Y FINANCIACIÓN: Los autores declaran que para la redacción de este artículo no contaron con ningún tipo de financiamiento y que no tienen conflicto de intereses para la escritura o sometimiento a publicación del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Álvarez J; Gutiérrez MB. Manejo del paciente pediátrico con fiebre sin foco. *Congr Actual Pediatr* 2020 [Internet]. 2020;397–408. Available from: https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/congreso2020/397-408_Manejo del paciente....pdf
2. Antoon JW, Potisek NM, Lohr JA. Pediatric Fever of Unknown Origin. *Pediatr Rev* [Internet]. 2015 Sep 1;36(9):380–91. Available from: <http://pedsinreview.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/pir.36-9-380>
3. Soon GS, Laxer RM. Approach to recurrent fever in childhood. *Can Fam Physician* [Internet]. 2017;63(10):756–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29025800%0Ah> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5638471>
4. Kliegman RM, Stanton BF. TRATADO DE PEDIATRÍA. 2016. 1334–1343 p.
5. Chusid MJ. Fever of Unknown Origin in Childhood. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2017 Feb;64(1):205–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2016.08.014>
6. Manthiram K, Edwards KM, Long SS. Prolonged, Recurrent, and Periodic Fever Syndromes. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* [Internet]. 2018. p. 705–51. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/516117>
7. Long SS. Distinguishing Among Prolonged, Recurrent, and Periodic Fever Syndromes: Approach of a Pediatric Infectious Diseases Subspecialist. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2005 Jun;52(3):811–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031395505000349>
8. Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2017 Aug;31(4):596–609. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.12.001>
9. Wurster VM, Carlucci JG, Edwards KM. Periodic Fever Syndromes. *Pediatr Ann* [Internet]. 2011 Jan 1;40(1):48–54. Available from:

- <http://www.slackinc.com/doi/resolver.asp?doi=10.3928/00904481-20101214-10>
10. Goldsmith DP. Periodic Fever Syndromes. *Pediatr Rev* [Internet]. 2009 May 1;30(5):e34–41. Available from: <http://pedsinreview.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/pir.30-5-e34>
 11. Koyfman A, Lovallo E, Hazen MM, Chiang VW. A Taste of Periodic Fever Syndromes. *Pediatr Emerg Care* [Internet]. 2013 Jul;29(7):842–51. Available from: <http://journals.lww.com/00006565-201307000-00016>
 12. Takeuchi Y, Shigemura T, Kobayashi N, Nagumo H, Furumoto M, Ogasawara K, et al. Clinical features and new diagnostic criteria for the syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 2019 May 27;22(8):1756–185X.13610. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1756-185X.13610>
 13. Ozen S, Demir S. Monogenic Periodic Fever Syndromes: Treatment Options for the Pediatric Patient. *Pediatr Drugs* [Internet]. 2017 Aug 11;19(4):303–11. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40272-017-0232-6>
 14. Cudrici C, Deutch N, Aksentijevich I. Revisiting TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS): Current Perspectives. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 May 5;21(9):3263. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/9/3263>
 15. Sag E, Bilginer Y, Ozen S. Autoinflammatory Diseases with Periodic Fevers. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2017 Jul 19;19(7):41. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11926-017-0670-8>
 16. Siva C. Cryopyrin-associated Periodic Syndromes (CAPS) Overview and Recommendations. 2018;1–41.
 17. González Requejo A SLJ. Niño febril: fiebre sin foco, fiebre prolongada , fiebre en el niño viajero. Tratamiento antitérmico. *Actual en Pediatr* 2008 [Internet]. 2008;347–59. Available from: https://www.aepap.org/sites/default/files/aepap2008_libro_347-359_nino_febril.pdf
 18. Barron K, Athreya B, Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases [Internet]. Sixth Edit. Vol. 1, *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Elsevier Inc.; 2011. 642–660 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4160-6581-4.10043-3>