



# Pediatría

ADENOPATÍA CERVICAL *pág. 187*SÍNDROME FEBRIL SIN FOCO EN PEDIATRÍA *pág. 196*

## Puntos clave

- Infecciones, conectivopatías y neoplasias son las principales causas de fiebre de origen desconocido, siendo las primeras las responsables de aproximadamente la mitad de los casos.
- A mayor duración de la fiebre y mayor edad del paciente, menor probabilidad de etiología infecciosa y mayor de etiología tumoral, conectivopatía y enfermedad inflamatoria intestinal.
- Una exhaustiva historia clínica y exploración permiten llegar al diagnóstico en la mayoría de los casos.
- Se debe establecer un orden de estudio en etapas. Las pruebas iniciales se determinan según el contexto epidemiológico, el estado del paciente y los hallazgos de la anamnesis y exploración.
- Las pruebas complementarias complejas no basadas en hallazgos concretos de la historia o de la exploración no están indicadas dada su baja rentabilidad.
- En líneas generales, los tratamientos empíricos deben evitarse. Están indicados en sospecha de tuberculosis, artritis idiopática juvenil o enfermedad de Kawasaki, sospecha de infección bacteriana en pacientes con deterioro clínico y en pacientes con enfermedades que predispongan a infección bacteriana.

## Fiebre de origen desconocido

ANA MÉNDEZ-ECHEVARRÍA<sup>a</sup> Y RAMÓN VELÁZQUEZ<sup>b</sup><sup>a</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Infantil La Paz. Madrid. España.<sup>b</sup>Servicio de Neurología Infantil. Hospital Infantil La Paz. Madrid. España.  
amendez@yahoo.es; velafragua@yahoo.es

La mayoría de los niños que consultan por síndromes febriles prolongados presenta enfermedades comunes leves que acaban autolimitándose<sup>1</sup>. Habitualmente, la realización de una historia clínica exhaustiva y de una exploración minuciosa permiten llegar al diagnóstico<sup>2,3</sup>. Sin embargo, en algunos casos no es posible hallar la causa de la fiebre. En estos pacientes hay que establecer un orden de estudio en etapas, realizando inicialmente las pruebas que descarten las causas más frecuentes de fiebre de origen desconocido (FOD) y que tengan en cuenta los hallazgos de la anamnesis y exploración<sup>4</sup>.

El propósito de esta actualización será orientar al clínico a la hora de enfrentarse a este reto diagnóstico, así como establecer pautas para el manejo racional de los pacientes.

## Definición y conceptos

El concepto *fiebre de origen desconocido* se utilizó por primera vez en 1961 por Peterdorf y Beeson<sup>5</sup>. Estos autores definieron la FOD como: *a)* fiebre > 38,3 °C al menos 2 veces por semana; *b)* de más de 3 semanas de duración, y *c)* cuyo diagnóstico etiológico permanece desconocido después de 1 semana de estudio hospitalario. Sin embargo, aunque esta definición sigue siendo utilizada, se deben realizar algunas modificaciones. Respecto al primer criterio, hay que recordar que las infecciones virales autolimitadas recurrentes son la principal causa de fiebre prolongada en niños<sup>6</sup>, especialmente en los que acuden a guardería. Por ese motivo, la fiebre deberá constatarse diariamente o al menos durante la mayor parte de los días<sup>6,7</sup>. Respecto al segundo criterio, si bien el criterio de duración

de 3 semanas se acepta generalmente, algunos autores preconizan rebajarlo a 2 semanas<sup>4</sup>; así, se encuentran numerosos trabajos en la bibliografía que utilizan este nuevo criterio. En cuanto a la necesidad de realizar estudio hospitalario, muchos autores consideran que en numerosas ocasiones los pacientes podrían estudiarse de manera ambulatoria<sup>4,8</sup>. Otros, que la duración de 1 semana de estudio es excesiva<sup>9,10</sup>, y definen la FOD cuando, tras 3 visitas en consultas externas o 3 días de hospitalización, no se llega a un diagnóstico etiológico<sup>4,11</sup>.

Por otra parte, durante estas últimas décadas hemos asistido a la aparición de nuevas enfermedades, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y al aumento de pacientes con inmunodepresión secundaria, lo cual dio lugar a una clasificación de la FOD en 4 categorías<sup>11</sup>: *a)* FOD clásica, criterios de Petersdorf y Beeson en paciente inmunocompetente no hospitalizado; *b)* FOD en paciente infectado por el VIH; *c)* FOD nosocomial, y *d)* FOD en paciente neutropénico (< 500 neutrófilos/ $\mu$ l).

Cada categoría requerirá la realización de estudios diagnósticos distintos, dado que las etiologías causantes de cada modalidad difieren<sup>4</sup>. Por este motivo, y dada la extensión y complejidad del tema, el propósito de nuestra actualización será revisar exclusivamente la FOD clásica.

Los episodios de FOD clásica en niños pueden presentarse de 2 maneras: *a)* episodio aislado de FOD, y *b)* FOD episódica-recurrente o síndrome de fiebre periódica<sup>4,6</sup>. Esta última presentación se define como episodios de fiebre de duración variable<sup>7</sup> que se alternan con intervalos de apirexia de al menos 2 semanas<sup>1,4</sup>. La fiebre es el síntoma cardinal y se asocia con

## Lectura rápida



### Definición y conceptos

La fiebre de origen desconocido (FOD) se define como fiebre de 38,5 °C de más de 3 semanas, cuyo diagnóstico permanece desconocido tras 1 semana de estudio hospitalario. Se divide en: a) clásica; b) infectado por el VIH; c) nosocomial, y d) neutropénico. Las 3 últimas categorías requieren metodologías diagnósticas distintas que no son el objeto de esta actualización.

Otro concepto es el de FOD episódica. Se define como episodios de fiebre alternados con intervalos de apirexia de al menos 2 semanas. La fiebre es el síntoma cardinal y se asocia con síntomas similares y predecibles. Durante los intervalos el paciente está asintomático. Son entidades infrecuentes. Determinados síndromes se observan con mayor frecuencia en algunas zonas geográficas o etnias. Los 3 más frecuentes son el síndrome PFAPA (*periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenopathy*), la neutropenia cíclica y la fiebre mediterránea familiar.



síntomas siempre similares y/o predicables. La duración de los episodios es de días o semanas y pueden repetirse de manera irregular o periódica. Durante los intervalos el paciente debe estar completamente asintomático<sup>1</sup>.

## Generalidades acerca de la fiebre de origen desconocido

Hoy en día se encuentra escasa bibliografía y evidencia científica respecto a la FOD en niños<sup>9,10</sup>. Desafortunadamente, las series pediátricas publicadas utilizan distintos criterios de FOD y se realizan en contextos epidemiológicos distintos, lo cual dificulta la obtención de conclusiones<sup>1,9</sup>. Además, no se encuentran metaanálisis ni guías clínicas que orienten acerca del diagnóstico y manejo de la FOD en la edad pediátrica.

La mayor parte de los niños que consultan por síndromes febriles prolongados o recurrentes están sanos y presentan enfermedades comunes, habitualmente virales, que acabarán autolimitándose<sup>1,9</sup>. Además, hay que tener en cuenta que la FOD es más frecuentemente una presentación atípica o con pobre expresividad clínica de una enfermedad común que la presentación de una enfermedad rara o poco frecuente<sup>1,6</sup>.

En la mayor parte de los casos, la realización de una historia clínica exhaustiva y de una exploración minuciosa aporta datos suficientes que permiten llegar al diagnóstico<sup>1-3</sup>. Lohr y Hendley<sup>12</sup> observaron hallazgos en la exploración relacionados con la enfermedad causante de la FOD en el 59% de los pacientes en los que llegaron a un diagnóstico. Por estos motivos, los fallos en la realización de la historia y en la observación durante la exploración, así como retrasos en la solicitud de las pruebas complementarias adecuadas pueden ser la verdadera causa subyacente de la FOD<sup>2,5</sup>.

En comparación con los adultos, el pronóstico de la FOD en niños es mucho mejor, dado que la presencia de procesos neoplásicos es mucho más improbable<sup>3</sup>.

## Principales etiologías

Una amplia lista de entidades puede ocasionar FOD (tabla 1). Desde un punto de vista práctico se catalogan en 4 grandes apartados etiológicos<sup>2,4</sup>: a) enfermedades infecciosas; b) colagenosis-vasculitis; c) neoplasias, y d) miscelánea.

Desde la primera descripción en 1961, el espectro de etiologías ha ido cambiando, fundamentalmente debido a la mejora de las técnicas diagnósticas<sup>2-4,8,9</sup>. Enfermedades que

**Tabla 1.** Posibles causas de fiebre de origen desconocido en niños

<b>Infecciosas</b>	<b>Conectivopatías/vasculitis</b>
Abscesos abdominales y pélvicos	Artritis idiopática juvenil
Abscesos dentarios	Lupus eritematoso sistémico
Abscesos cerebrales	Enfermedad de Behçet
Abscesos perianales	Panarteritis nudosa
Infección urinaria	Enfermedad mixta del tejido conectivo
Tuberculosis	
Infecciones por micobacterias atípicas	<b>Neoplasias</b>
Endocarditis	Linfomas
Espondilitis	Leucemias
Osteomielitis	Tumores hepáticos
Sinusitis	Neuroblastoma
Infección por virus de Epstein-Barr	Sarcomas
Infección por citomegalovirus	
Infección por VIH	<b>Miscelánea</b>
Leishmaniasis visceral	Enfermedad de Crohn
Infección por <i>Bartonella henselae</i>	Hipersensibilidad a fármacos
Infección por virus hepatotropos	Enfermedad de Kawasaki
Fiebre tifoidea	Síndrome hemofagocítico
Gastroenteritis bacterianas	Fiebre facticia y autoinducida
Brucelosis	Tromboflebitis
Fiebre Q	Hipertermia central
Rickettsiosis	Hipertiroidismo
Tularemia	Diabetes insípida
Leptospirosis	

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

antiguamente eran causa de FOD se pueden diagnosticar con mayor precocidad hoy en día<sup>2,3</sup>. Por estos motivos, el porcentaje de casos de FOD en los cuales no es posible establecer un diagnóstico etiológico ha aumentado<sup>2,3,13</sup>, aunque en la mayoría de estos episodios la fiebre termina por desaparecer y, en general, presenta una evolución favorable<sup>14,15</sup>.

Las infecciones son las principales responsables de FOD en adultos y niños<sup>8,14,16</sup>, aunque la proporción de casos debida a éstas es mayor en población pediátrica<sup>2</sup>. La mayor parte de las series publicadas en niños observa que las enfermedades del tejido conectivo son la segunda causa de FOD<sup>14</sup>, aunque algún autor ha encontrado con mayor frecuencia enfermedades malignas<sup>9,10</sup>. Dentro de las conectivopatías, la forma sistémica de la artritis idopática juvenil (AIJ) es la principal causa<sup>4,7,10</sup>.

## Epidemiología de la fiebre de origen desconocido

Las causas de la FOD, fundamentalmente las infecciosas, varían en función de la epidemiología del país donde se estudien<sup>2,9</sup>. La malaria, la tuberculosis y la fiebre tifoidea

son causa frecuente en países en desarrollo<sup>2</sup>. Igualmente, determinados síndromes de fiebre periódica se observan con mayor frecuencia en algunas zonas geográficas y/o en niños pertenecientes a etnias concretas<sup>7</sup>. Por estos motivos, en las distintas series publicadas, la frecuencia e importancia de las enfermedades dependen del contexto epidemiológico-geográfico donde se llevó a cabo el estudio (tabla 2)<sup>8-10,14,17</sup>.

El porcentaje de casos de fiebre prolongada disminuye gradualmente a medida que aumenta la edad<sup>8</sup>. Además, hay una relación entre la edad y la etiología, de manera que cuanto menor es el niño mayores la probabilidad de que el origen sea infeccioso<sup>4,8</sup>. Cogulu et al<sup>8</sup> observaron, en su serie, como dos tercios de las infecciones causantes de FOD se diagnosticaron en menores de 2 años. Sin embargo, en adolescentes y niños mayores es más probable la presencia de enfermedades autoinmunes y de enfermedad inflamatoria intestinal<sup>14,14</sup>. Hasta el 80% de las FOD debidas a colagenosis-vasculitis se observa en niños mayores<sup>2</sup>. Pizzo et al<sup>18</sup> observaron que todos los niños con enfermedad inflamatoria intestinal que iniciaron como FOD eran mayores de 6 años.

La duración de la fiebre también puede condicionar la frecuencia de sus causas, y conforme ésta aumenta, disminuye la posibilidad de

### Lectura rápida



#### Generalidades de la fiebre de origen desconocido

La FOD es más frecuentemente una presentación atípica de una enfermedad común que la presentación típica de una enfermedad rara. Las entidades que causan FOD se clasifican en infecciones, colagenosis-vasculitis, neoplasias y miscelánea.



Tabla 2. Series pediátricas recientes<sup>8-10,14,17</sup>

	Joshi et al <sup>9</sup> , 2008	PASOC et al <sup>14</sup> , 2006	Chouchane et al <sup>17</sup> , 2004	Cogulu et al <sup>8</sup> , 2003	Ciftci et al <sup>10</sup> , 2003
<b>País</b>	India	Yugoslavia	Turquía	Turquía	Turquía
<b>Número de niños</b>	49	185	67	80	102
<b>Tipo de estudio</b>	Prospectivo	Prospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo
<b>Criterio duración de FOD</b>	2 semanas	3 semanas	2 semanas	2 semanas	3 semanas
<b>Pruebas iniciales solicitadas</b>	Hemograma VSG Gota gruesa Estudio orina Cultivos o/s Mantoux Radiografía de tórax	Hemograma VSG/PCR Serología VEB Estudio orina Cultivos o/s/h Mantoux	Hemograma VSG/PCR Estudio orina Cultivos o/s Mantoux Radiografía de tórax	Hemograma VSG/PCR	Hemograma VSG/PCR Bioquímica Cultivos o/s/h Radiografía de tórax
<b>Etiología</b>					
• Infecciosa (%)	69	37,8	56,7	58	44,2
• Conectivopatía (%)	2	12,9	21	6	6,8
• Neoplasia (%)	12	6,4	3	2	11,7
• Miscelánea (%)	4	14,5	0	20	24,5
• Sin diagnóstico (%)	12	30	19,4	12	12,8
<b>Diagnósticos más frecuentes</b>	Fiebre tifoidea LV TBC Abscesos	VEB LV ITU TBC	LV Hidatidosis ITU/IR Abscesos	IR ITU Endocarditis	Fiebre tifoidea <i>Brucella</i> ITU/IR VEB
<b>Fallecidos</b>	4%	2%	NC	NC	NC

FOD: fiebre de origen desconocido; IR: infección respiratoria; ITU: infección urinaria; LV: leishmaniasis visceral; NC: no consta; o/s/h: orina/sangre/heces; PCR: proteína C reactiva; TBC: tuberculosis; VEB: virus de Epstein-Barr; VSG: velocidad de sedimentación glomerular.

## Lectura rápida



### Etiología de la fiebre de origen desconocido

Las infecciones son la principal causa, siendo la mayoría de éstas enfermedades comunes, que acaban autolimitándose. Multitud de agentes pueden verse implicados. La infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) es una causa frecuente según series recientes. Las infecciones bacterianas (urinarias, osteoarticulares, abscesos, endocarditis, etc.) son otra causa importante debido a su morbimortalidad. La enfermedad por arañazo de gato puede iniciarse como FOD. Determinadas infecciones son causas importantes en zonas endémicas (malaria, tuberculosis, kala-azar y fiebre tifoidea).

Las conectivopatías-vasculitis son la segunda etiología en frecuencia, siendo la forma sistémica de artritis idiopática juvenil la principal entidad. Las leucemias agudas son los procesos neoplásicos que con mayor frecuencia producen FOD.

En el diagnóstico diferencial no hay que olvidar la enfermedad de Kawasaki, el síndrome hemofagocítico, la fiebre por fármacos, la enfermedad inflamatoria intestinal y la fiebre facticia.

El contexto epidemiológico y geográfico influye en la etiología.

A mayor duración de la fiebre y mayor edad del paciente, menor probabilidad de etiología infecciosa.



que su origen sea infeccioso<sup>4,8,9,14</sup> aumentando las patologías tumorales, colagenosis o enfermedad inflamatoria intestinal<sup>1</sup>. Por tanto, la edad del paciente<sup>8,9</sup>, la duración de la fiebre<sup>9,14</sup> y el contexto epidemiológico<sup>2,9</sup> son factores importantes a la hora de establecer un diagnóstico diferencial.

## Infecciones responsables de fiebre de origen desconocido

Las infecciones son la principal causa de FOD en niños<sup>1</sup>. Algunas series recientes encuentran la infección por virus de Epstein-Barr (VEB) como la principal infección responsable de FOD en niños inmunocompetentes<sup>1,14,16</sup>. En estudios realizados en países en vías de desarrollo la fiebre tifoidea y la malaria son las principales causas infecciosas<sup>1,2,9,10</sup>.

Las infecciones bacterianas son una causa importante de FOD en niños. El 19,3% de 123 niños con FOD en 4 estudios presentaba algún tipo de infección bacteriana grave<sup>2</sup>. Infecciones urinarias<sup>1,2</sup>, abscesos<sup>1</sup>, mastoiditis<sup>14</sup>, gastroenteritis bacterianas<sup>14</sup>, así como infecciones osteoarticulares<sup>1,16</sup> siguen siendo causas infecciosas relativamente frecuentes de FOD en niños.

En pacientes con cardiopatía congénita o portadores de dispositivos intravasculares, hay que descartar endocarditis infecciosa<sup>1</sup>. Igualmente, el aislamiento de microorganismos HACEK (*Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*) en hemocultivos de pacientes con FOD debe sugerirnos este diagnóstico<sup>1</sup>.

La tuberculosis diseminada es la principal forma clínica de tuberculosis implicada en la FOD<sup>1</sup>. Presenta hasta un 50% de resultados negativos en la prueba de tuberculina y en ella no siempre es posible la obtención de confirmación microbiológica. Su diagnóstico es complejo y debe basarse en la presencia de síntomas sugestivos, hallazgos radiográficos y/o anatomopatológicos, así como de antecedentes de exposición a paciente bacilífero<sup>1</sup>.

La enfermedad por arañazo de gato (infección por *Bartonella henselae*) puede originar FOD<sup>16</sup>, en especial en casos que se inician sin adenopatías en los cuales el antecedente de contacto con gatos pasa desapercibido<sup>16</sup>.

## Neoplasias y fiebre de origen desconocido

Las leucemias agudas son los procesos neoplásicos que con mayor frecuencia producen FOD<sup>2,4</sup>, seguidas de los linfomas<sup>7</sup>. Ambas entidades constituyen hasta el 80% de las causas malignas de FOD<sup>1</sup>. La presencia de alteraciones hematológicas<sup>1,19</sup> y de dolores osteomusculares mal definidos<sup>1</sup> se deben tener en cuenta, ya que hasta un 20% de los niños con neoplasias, fundamentalmente hematológicas, se inician clínicamente con sintomatología osteoarticular<sup>14,20</sup>.

## Colagenosis y fiebre de origen desconocido

La forma sistémica de la AIJ, denominada antiguamente enfermedad de Still, es la principal conectivopatía causante de FOD en niños, y representa hasta un 20% de las formas de AIJ<sup>21</sup>. El diagnóstico se realizará en función de los siguientes criterios<sup>22</sup>: artritis y fiebre en picos diaria durante al menos 2 semanas, acompañándose de uno o más de los síntomas siguientes: *a*) exantema evanescente, rosado, no fijo; *b*) linfadenopatías generalizadas; *c*) hepatomegalia o esplenomegalia, y *d*) serositis. No se debe realizar el diagnóstico de AIJ sistémica si no hay componente articular. Sin embargo, puede haber pacientes en los cuales el componente sistémico sea el único presente durante los primeros meses sin observarse afectación articular al inicio del proceso inflamatorio, y hasta un tercio de los niños mostrará sólo artralgiyas durante las primeras semanas de la enfermedad<sup>21</sup>. En estos casos, el diagnóstico se ve dificultado, y siempre se debe realizar por exclusión de otras patologías causantes.

Otras conectivopatías más infrecuentes en niños, como el lupus eritematoso o la panarteritis nudosa (PAN) pueden causar FOD. Hay que recordar que la PAN en niños presenta un inicio oligosintomático con fiebre prolongada y síntomas sutiles<sup>21</sup>.

No debemos olvidar en el diagnóstico diferencial de la FOD el síndrome de activación macrofágica, complicación grave y mortal de diversas entidades (fundamentalmente de la AIJ y de enfermedades infecciosas). Dada su gravedad, hay que sospecharlo y establecer su tratamiento precozmente<sup>21</sup>.

## Miscelánea

Múltiples entidades entran dentro de esta categoría (trastornos endocrinológicos, digestivos, neurológicos, alteraciones metabólicas, etc.).

En el diagnóstico diferencial de la FOD no hay que olvidar nunca la enfermedad de Kawasaki<sup>14,21</sup>. Su desconocimiento y la presentación de formas atípicas son las principales causas que originan retrasos diagnósticos y secuelas coronarias posteriores.

En ocasiones, una FOD puede estar causada por fármacos, fundamentalmente antimicrobianos (isoniacida, sulfamidas, penicilinas, salicilatos, fenitoina, tiouracilo, etc.)<sup>2,4</sup>.

La enfermedad de Crohn puede carecer, durante tiempo, de clínica digestiva y presentarse como FOD, especialmente en jóvenes y adolescentes con estancamiento ponderal y episodios febriles de baja intensidad<sup>6</sup>, debiendo descartar este diagnóstico en niños mayores con molestias abdominales y FOD<sup>4</sup>.

El síndrome de Munchausen por poderes puede manifestarse como fiebre prolongada en pacientes con buen estado clínico, en los cuales no se encontrarán hallazgos analíticos de respuesta inflamatoria ni alteraciones en la exploración<sup>1</sup>.

## Fiebre de origen desconocido episódica-recurrente

La presencia de episodios febriles recurrentes es una consulta muy frecuente en pediatría<sup>6</sup>, la mayor parte de los casos se deben a infecciones virales leves intercurrentes. Sin

embargo, en ocasiones, estos episodios se pueden deber a enfermedades severas como inmunodeficiencias congénitas o a síndromes de fiebre episódica-recurrente. La elaboración de una correcta historia clínica y exploración nos ayudará a detectar estas situaciones<sup>6,21</sup> (fig. 1).

Los síndromes de fiebre periódica son entidades infrecuentes. Su diagnóstico debe realizarse por exclusión de otras causas de fiebre prolongada más frecuentes<sup>6</sup>. Su etiología es mucho más concreta y, mientras que las infecciones, neoplasias y enfermedades reumatólogicas representan hasta el 70% de las causas etiológicas de la FOD clásica, en la FOD periódica sólo son el 20%<sup>4</sup>. Por el contrario, son mucho más frecuentes las enfermedades del grupo miscelánea y el pronóstico global suele ser mejor. Las pruebas complementarias habituales rara vez ayudan a confirmar estos síndromes, precisando estudios complejos como determinaciones de mutaciones genéticas. Las características fundamentales de éstos se detallan en la tabla 3.

– Síndrome PFAPA (*periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenopathy*). Es el más común de estos síndromes. Cursa con episodios periódicos cada 20-30 días de fiebre elevada (39-40°) de 3-4 días de duración, acompañada de aftas bucales pequeñas y dolorosas, faringitis y adenopatías cervicales<sup>6,7</sup>. Aparece siempre antes de los 5 años, y su causa se desconoce.

– Neutropenia cíclica. Es un raro trastorno que se caracteriza por episodios recurrentes de neutropenia severa (habitualmente < 200 neutrofilos/ $\mu$ l)<sup>2</sup> que duran 3-5 días. Se inicia

## Lectura rápida



### Estudio diagnóstico de la fiebre de origen desconocido clásica

La realización de una exhaustiva historia clínica junto a una minuciosa exploración suele permitir establecer el diagnóstico. Se debe investigar exposiciones ambientales, hábitos alimenticios, contacto con animales y enfermos infectocontagiosos, fármacos, viajes, episodios febriles previos, etnia, consanguinidad, antecedentes familiares, etc. Durante la exploración se prestará atención al estado nutricional, las adenopatías, las lesiones cutáneas, los exantemas, las organomegalias o soplos, no olvidando la exploración de articulaciones, zona anal, genitourinaria y bucodental.

Resulta útil establecer un orden de estudio en etapas a tenor de los datos hallados en la anamnesis y en la exploración. Las pruebas se determinarán en función del contexto epidemiológico y del estado del paciente. Su cronología debe ser flexible, realizando inicialmente las que descartan las enfermedades más frecuentes.

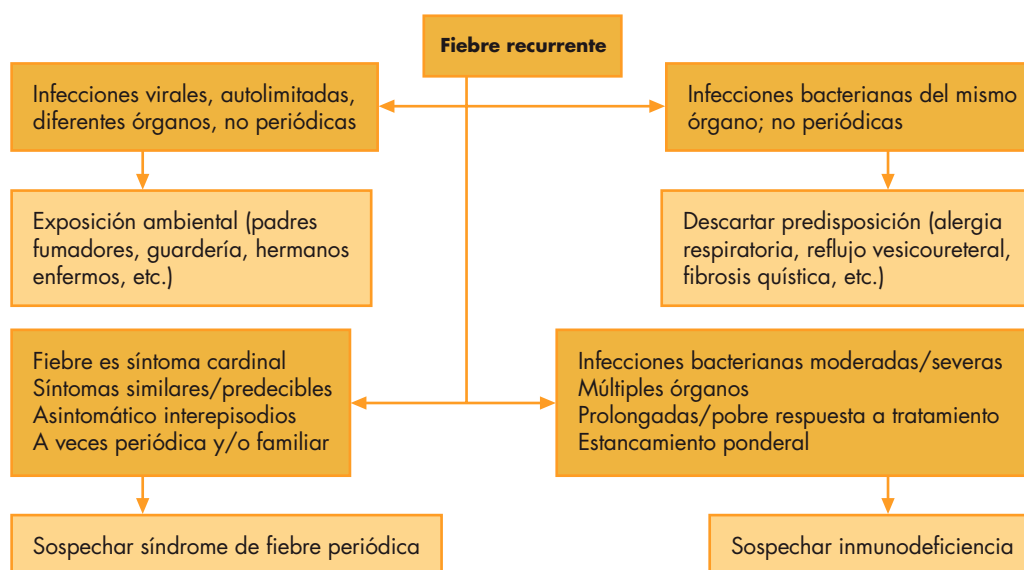


Figura 1. Diagnóstico diferencial de la fiebre recurrente. Modificada de Long<sup>6</sup>.

## Lectura rápida



Se recomienda realizar hemograma, estudio bioquímico, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, sedimento urinario, uro y hemocultivo, radiografía de tórax, ecografía abdominal y Mantoux.



de forma precoz en la infancia. Los episodios se acompañan también de fiebre elevada, adenopatías y úlceras bucales<sup>7</sup>, que a diferencia del síndrome PFAPA son más severas y profundas, y se asocian gingivitis y periodontitis. Pueden aparecer infecciones bacterianas severas que tendrán lugar exclusivamente durante los episodios<sup>6,7</sup>. El diagnóstico requiere documentar la neutropenia monitorizando la cifra de neutrófilos 2 veces por semana durante 6 semanas.

– Fiebre mediterránea familiar. Es un síndrome autoinflamatorio hereditario, que se caracteriza por episodios de fiebre asociada a poliserositis<sup>6,7</sup>. En el 80% de los pacientes se inicia antes de los 10 años<sup>7</sup>. Aunque la principal presentación clínica es el dolor severo por serositis, en ocasiones puede iniciarse como fiebre sin foco recurrente<sup>7</sup>. Las artritis y artralgias son muy comunes<sup>21</sup> y el dolor abdominal secundario a inflamación peritoneal ocurre en el 90% de los casos<sup>6</sup>, simulando a

veces cuadros de abdomen agudo quirúrgico<sup>21</sup>. La inflamación de otras serosas (pleuritis o pericarditis) es menos frecuente<sup>6</sup>.

– Síndrome de fiebre periódica asociado a hiperinmunoglobulina D. Se inicia durante el primer año de vida con episodios de fiebre elevada de 4-7 días de duración acompañada de dolor abdominal, vómitos, artralgias, adenitis cervicales y aftas bucales y vaginales<sup>6,7</sup>. Estos síntomas se solapan con los de síndromes previamente descritos, y se debe realizar un diagnóstico diferencial con el PFAPA y la enfermedad de Behçet fundamentalmente.

– Síndrome asociado al receptor TNF (TRAPS). Es una rara entidad que suele aparecer en la edad escolar. Los pacientes presentan episodios prolongados de fiebre (habitualmente de más de 1 semana) asociados a dolores musculares migratorios intensos, conjuntivitis dolorosa y edema periorbitario<sup>6,7</sup>. Otros síntomas menos frecuentes son artralgias, dolor abdominal, torácico y testicular.

**Tabla 3.** Principales síndromes de fiebre periódica<sup>7,21</sup>

	PFAPA	Neutropenia cíclica	FMF	HIDS	TRAPS
<b>Etiología</b>	Desconocida	Déficit enzimático ( <i>neutrophil elastase</i> )	Alteración proteica ( <i>pyrin protein</i> )	Déficit enzimático ( <i>mavalonate kinasa</i> )	Alteración proteica ( <i>receptor TNF</i> )
<b>Herencia</b>	No	AD	AR	AR	AD
<b>Predisposición étnica/geográfica</b>	No	No	Judíos, turcos, árabes, armenios	60% franceses y holandeses	Irlandeses, escoceses
<b>Edad de inicio</b>	< 5 años	< 1-2 años	Primera década (80%)	< 1-2 años	Muy variable
<b>Desencadenantes</b>	No	No	Estrés/traumas	Estrés/infecciones Vacunas/traumas	Estrés/infecciones Traumas
<b>Duración de fiebre</b>	4 días	3-7 días	2-3 días	4-7 días	> 1 semana
<b>Periodicidad</b>	21-36 días	21 días (> 90%)	Muy irregular	4-6 semanas	Muy irregular
<b>Sintomatología</b>	Adenitis 85% Faringitis 70% Estomatitis 70%	Aftas, periodontitis, otitis, sinusitis, infecciones graves gramnegativos/ anaerobios	Dolor abdomen y artralgias 90% Pleuritis 25-80% Pericarditis < 1%	Dolor abdomen, exantema, artralgias, esplenomegalia, adenitis, aftas bucales y vaginales	Mialgias migratorias, conjuntivitis, edema periorbitario, dolor testicular, etc.
<b>Hallazgos analíticos</b>	Neutrofilia discreta VSG < 60 mm/h	En episodios < 200/μl neutrófilos	↑ reactantes	↑ reactantes ↑ IgA/IgD	↑ reactantes ↑ IgA/IgD
<b>Diagnóstico diferencial</b>	Neutropenia cíclica, Behçet, Crohn, Stevens-Johnson, etc.	PFAPA/Behçet	HIDS/TRAPS Enfermedad Still	PFAPA/Behçet FMF/TRAPS	FMF/HIDS
<b>Confirmación diagnóstica</b>	Diagnóstico por exclusión	Mutación ELA2 en cromosoma 19	Mutación MEFV en cromosoma 16	Mutación V3771 en cromosoma 12 (> 80%)	Mutación TNFRSF1A en cromosoma 12
<b>Tratamiento</b>	No establecido; opciones: cimetidina, amigdalectomía, prednisona	G-CFS diario o alterno (≤ 5 μg/kg/día) (responden más del 90% de los casos)	Colchicina diaria (96% eficacia; prevenir episodios y amiloidosis 2 <sup>a</sup> )	No establecido; opciones: simvastatina, etanercept	Prednisona oral (a ↑ dosis) Etanercept (50% eficacia)

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; FMF: fiebre mediterránea familiar; G-CFS: factor estimulante de colonias-granulocitos; HIDS: síndrome de hiperinmunoglobulinemia D y fiebre periódica; PFAPA: *periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenopathy*; TRAPS: *TNF receptor associated syndrome*.

## Estudio diagnóstico de la fiebre de origen desconocido clásica

La mejor manera de establecer un diagnóstico etiológico de la FOD es la realización de una exhaustiva historia clínica y de una minuciosa exploración física, revaluándolas diariamente<sup>2-4,6</sup>. Esta estrategia permite establecer un diagnóstico diferencial en la mayor parte de los casos y determinar las pruebas complementarias elementales iniciales, siendo éste un planteamiento más acertado que iniciar un estudio no individualizado solicitando multitud de pruebas complementarias que no aportarán ningún dato en la mayor parte de las ocasiones<sup>1,6,23</sup>.

Dada la gran diversidad de causas etiológicas y de pruebas necesarias para diagnosticarlas, no es posible sistematizarlas en un simple y rígido algoritmo de actuación común para todos los casos<sup>4</sup>.

Resulta útil establecer un orden de estudio en etapas a tenor de los datos hallados en la anamnesis y en la exploración<sup>4</sup>, estableciendo unas pruebas básicas iniciales comunes y otras según los hallazgos clínicos observados<sup>4</sup> (tabla 4). Las pruebas se seleccionarán en función del contexto epidemiológico y del estado del paciente, su cronología debe ser flexible<sup>4</sup>, debiendo realizar inicialmente las que descarten enfermedades frecuentes en nuestro meridiano<sup>2,4</sup>.

Se debe establecer una lista inicial de posibles causas en cada paciente, teniendo en cuenta su edad, duración y características de la fiebre, situación epidemiológica y hallazgos concretos de la historia clínica y la exploración<sup>3</sup>.

La elaboración de la historia clínica precisa investigar múltiples aspectos (exposiciones ambientales, hábitos alimenticios, contacto con animales, uso de fármacos, viajes, contacto con enfermos infectocontagiosos, episodios febriles previos propios y familiares, pertenencia a etnia, consanguinidad, profesión de los padres, antecedentes familiares de vasculitis-conectivopatía o enfermedades autoinmunes, etc.)<sup>2,4</sup>. Durante la exploración física se prestará especial atención al estado nutricional, la presencia de adenopatías, lesiones cutáneas, exantemas, organomegalias, soplos cardíacos o hemorragias subungueales, no olvidando nunca la exploración de articulaciones y de las zonas anal, genitourinaria y bucodental<sup>4,6</sup>. Se recomienda estudio de fondo de ojo<sup>4</sup>.

Los pruebas complementarias iniciales serán<sup>1-4,6,10</sup>: hemograma, reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación glomerular [VSG] y proteína C reactiva [PCR]), estudio bioquímico, tira reactiva de orina y urocultivo, hemocultivos, radiografía de tórax, ecografía abdominal y prueba de tuberculina. Si hay antecedente de viaje a zonas endémicas se debe realizar una gota gruesa<sup>2</sup> y descartar fiebre tifoidea y leishmaniasis<sup>1,9</sup>. En niños mayores y adolescentes se recomienda estudio inmuno-

### Lectura rápida



Si hay factores de riesgo descartar malaria, fiebre tifoidea, kala-azar y VIH. Las serologías pueden estar indicadas por hallazgos específicos de la historia, exploración, así como en determinados contextos epidemiológicos; el estudio de médula ósea se realizará si hay alteraciones hematológicas y la gammagrafía con galio 67 ante sospechas de infección focal, cuando otros estudios de imagen han resultado negativos.

#### Manejo clínico de la fiebre de origen desconocido

El uso empírico de antibióticos debe evitarse. Su administración puede favorecer la aparición de reacciones medicamentosas que confundan al clínico. Un descenso casual de la temperatura puede interpretarse erróneamente como respuesta al tratamiento.

Los tratamientos empíricos están indicados en ciertas situaciones: a) sospecha de tuberculosis; b) alta sospecha de infección bacteriana acompañada de deterioro clínico; c) pacientes con enfermedades que predispongan a infección bacteriana; d) sospecha artritis idiopática juvenil, y e) sospecha de enfermedad de Kawasaki.

**Tabla 4.** Estudio por etapas de la fiebre de origen desconocido<sup>2-4,6,9,10</sup>

#### Paso 1: pruebas diagnósticas iniciales

Hemograma  
Velocidad de sedimentación glomerular/proteína C reactiva  
Estudio bioquímica incluyendo enzimas hepáticos, albúmina, LDH, ácido úrico  
Tira reactiva de orina/sedimento  
Radiografía de tórax  
Hemocultivo y urocultivo  
Mantoux  
Ecografía abdominal  
Estudios serológicos (virus Epstein-Barr, citomegalovirus, toxoplasmosis)  
Otros estudio serológicos según contexto epidemiológico: virus hepatitis A, B o C, *Brucella*, *Coxiella burnetii*, virus de inmunodeficiencia humana, etc.  
Si viaje a zona endémica, gota gruesa

#### Paso 2: si no se llega al diagnóstico tras paso 1

Reexplorar, rehistoriar y valorar repetición de pruebas  
Si el paciente toma fármacos, valorar suspenderlos transitoriamente

Estudios inmunológicos: fiebre reumatoide, anticuerpos antinucleares, anti-ADN, inmunoglobulinas, etc.  
Estudio de médula ósea (frotis y estudios microbiológicos)  
Estudios gammagráficos  
Otros estudios siempre guiados por hallazgos en la historia clínica, en la exploración y en las pruebas diagnósticas iniciales

#### Paso 3: si no se llega al diagnóstico tras pasos 1 y 2

Observación del curso de la enfermedad  
Revisión exhaustiva de historia clínica y exploración  
Repetición de pruebas  
Otras pruebas: ampliación de estudios serológicos, biopsia de ganglios, radiografía de senos, exploraciones otorrinolaringológicas, enema baritado de colon, tomografía computarizada craneal, de senos y toracoabdominal



## Bibliografía recomendada

Long SS. Distinguishing among prolonged, recurrent, and periodic fever syndromes: approach of a pediatric infectious diseases subspecialist. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52:811-35.

*Excelente trabajo que define conceptos (fiebre prolongada, recurrente y periódica), aporta claves para el diagnóstico y manejo de niños con fiebre de origen desconocido examinando los hallazgos de la historia y exploración que conducen al diagnóstico, y expone una magnífica revisión de los principales síndromes de fiebre periódica.*

Majeed HA. Differential diagnosis of fever of unknown origin in children. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:439-44.

Hofer M, Mahlaoui N, Prieur AM. A child with a systemic febrile illness - differential diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20:627-40.

*Otros 2 artículos cuya lectura recomendamos, que recogen las principales características clínicas de los síndromes de fiebre periódica recurrente<sup>2,3</sup>.*

lógico con título de anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, etc.<sup>3</sup>.

Dado que las infecciones son la primera causa de FOD en niños, las pruebas iniciales deben siempre intentar descartar infecciones bacterianas, puesto que en ellas un retraso diagnóstico tendrá consecuencias graves<sup>2,6</sup>. Las pruebas diagnósticas encaminadas a descartar infecciones poco frecuentes no suelen conducir al diagnóstico en ausencia de historia previa de exposición a factores de riesgo<sup>6</sup>.

La realización de estudios serológicos puede estar indicada<sup>2</sup>, aunque siempre guiada por hallazgos específicos de la historia clínica y/o en la exploración, así como en determinados contextos epidemiológicos<sup>2,4</sup> (p. ej., *B. henselae* si hay contacto con gatos o *Brucella* si hay ingesta de leche no pasteurizada). En niños procedentes de países en vías de desarrollo, con infecciones de repetición, desnutrición y/o diarrea crónica, debemos descartar la presencia de infección por el VIH<sup>2</sup>.

Algunos autores recomiendan la realización inicial de una ecografía abdominal, por ser una prueba sin radiación, no invasiva y de bajo coste<sup>23</sup>. En general, la presencia de alteraciones en una tomografía computarizada (TC) abdominal es excepcional en pacientes con ecografías previas normales<sup>13</sup>. Por estos motivos, ante la ausencia de sintomatología específica, dada la baja rentabilidad y el mayor coste, la TC abdominal no debe ser una prueba de rutina en el estudio de la FOD<sup>2,13</sup>.

La rentabilidad de otras pruebas complementarias será mayor si estos procedimientos se realizan por indicaciones específicas y hallazgos concretos en la historia, exploración y pruebas elementales iniciales<sup>2,13</sup>. El estudio de médula ósea (estudios citológicos y/o microbiológicos) no está indicado de manera rutinaria, dado que su rentabilidad diagnóstica cuando se realiza sin una indicación concreta en inmunocompetentes es muy baja<sup>2,24</sup>. Debe realizarse si se observan alteraciones hematológicas en los estudios iniciales<sup>18,24</sup> para descartar enfermedad maligna<sup>2</sup> o leishmaniasis visceral<sup>9</sup>. La realización de una gammagrafía con galio 67 es una práctica común en el estudio de la FOD, aunque se ha evaluado en pocos estudios<sup>25</sup>. Puede ser útil ante sospecha de infección focal, cuando otros estudios de imagen han resultado negativos<sup>26</sup>, pero en casos de fiebre sin focalidad su rentabilidad es muy limitada<sup>25,26</sup>.

## Manejo clínico

Como se ha comentado previamente, muchos autores consideran que el estudio inicial de la FOD puede realizarse ambulatoriamente. Sin

embargo, en determinadas situaciones, el ingreso es necesario, sobre todo ante deterioros clínicos. La estancia hospitalaria permite realizar pruebas específicas y observar al paciente estrechamente<sup>2</sup>.

Otra cuestión controvertida es el uso de tratamientos antibióticos empíricos. Debemos tener en cuenta que hasta un 85% de los niños con fiebre prolongada ha recibido previamente antibióticos<sup>9,10,18</sup>. Ciftci et al<sup>10</sup> demuestran que todos los niños ingresados por FOD en los cuales finalmente se diagnosticó una infección bacteriana respiratoria o urinaria habían recibido antibióticos inadecuados o a dosis subóptimas. En general, el uso empírico de antibióticos se debe evitar<sup>2,9,10,12,18</sup> ya que puede enmascarar síntomas y dificultar la obtención de cultivos. Además, su administración puede favorecer la aparición de reacciones medicamentosas, como fiebre o exantemas. Un descenso casual de la temperatura coincidente con el inicio del antibiótico se puede interpretar erróneamente, y todas estas situaciones pueden confundir al clínico<sup>2,12,18</sup>.

Sin embargo, el uso de antimicrobianos está indicado en situaciones concretas:

- Sospecha clínica de tuberculosis<sup>4,12</sup>, especialmente en niños con situación clínica severa en los cuales un retraso en la instauración de un tratamiento puede tener graves consecuencias.
- Pacientes con alta sospecha de infección bacteriana que presenten un deterioro clínico significativo<sup>2</sup>.
- Pacientes con enfermedades crónicas con alto riesgo de infección bacteriana (malnutrición severa, infección por el VIH, inmunodeficiencias, anemia falciforme, etc.)<sup>2</sup>.

Igualmente, el tratamiento antiinflamatorio está indicado si se sospecha AIJ<sup>4</sup> y el tratamiento con gammaglobulina si sospechamos enfermedad de Kawasaki<sup>21</sup>, ya que en ambos casos la respuesta al tratamiento ayudará a confirmar el diagnóstico.

## Bibliografía

APC [www.apcontinuada.com](http://www.apcontinuada.com)  
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

- Importante ●● Muy importante
- Epidemiología

1. ●● Long SS, Edwards KM. Prolonged, recurrent and periodic fever syndromes. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 3er ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2008. p. 126-35.



2. ●● Akpede GO, Akenzua GI. Management of children with prolonged fever of unknown origin and difficulties in the management of fever of unknown origin in children in developing countries. *Paediatr Drugs*. 2001;3:247-62.
3. Steele RW. Fever of unknown origin: a time for patience with your patients. *Clin Pediatr (Phila)*. 2000;39:719-20.
4. ● Lozano de León F, León Jiménez M, Gómez-Mateos JM, Corzo Delgado JE. Fiebre de origen desconocido: actitudes diagnósticas. *Medicine*. 1998;7:3558-66.
5. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1961;40:1-30.
6. ●● Long SS. Distinguishing among prolonged, recurrent, and periodic fever syndromes: approach of a pediatric infectious diseases subspecialist. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52:811-35.
7. Majeed HA. Differential diagnosis of fever of unknown origin in children. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12:439-44.
8. Cogulu O, Koturoglu G, Kurugol Z, Ozkinay F, Vardar F, Ozkinay C. Evaluation of 80 children with prolonged fever. *Pediatr Int*. 2003;45:564-9.
9. Joshi N, Rajeshwari K, Dubey P, Singh T, Kaur R. Clinical spectrum of fever of unknown origin among Indian children. *Ann Trop Pediatr*. 2008;28:261-6.
10. Ciftci E, Ince E, Dogru U. Pyrexia of unknown origin in children: a review of 102 patients from Turkey. *Ann Trop Pediatr*. 2003;23:259-63.
11. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin—reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1991;11:35-51.
12. Lohr JA, Hendley JO. Prolonged fever of unknown origin: a record of experiences with 54 childhood patients. *Clin Pediatr (Phila)*. 1977;16:768-73.
13. Steele RW, Jones SM, Lowe BA, Glasier CM. Usefulness of scanning procedures for diagnosis of fever of unknown origin in children. *J Pediatr*. 1991;119:526-30.
14. Pasic S, Minic A, Djuric P, Micic D, Kuzmanovic M, Sarjanovic L, et al. Fever of unknown origin in 185 paediatric patients: a single-centre experience. *Acta Paediatr*. 2006;95:463-6.
15. ● Talano JA, Katz BZ. Long-term follow-up of children with fever of unknown origin. *Clin Pediatr (Phila)*. 2000;39:715-7.
16. Jacobs RF, Schutze GE. *Bartonella henselae* as a cause of prolonged fever and fever of unknown origin in children. *Clin Infect Dis*. 1998;26:80-4.
17. Chouchane S, Chouchane CH, Ben Meriem CH, Seket B, Hammami S, Nouri S, et al. Prolonged fever in children. Retrospective study of 67 cases. *Arch Pediatr*. 2004; 11:1319-25.
18. Pizzo PA, Lovejoy FH Jr, Smith DH. Prolonged fever in children: review of 100 cases. *Pediatrics*. 1975 ;55:468-73.
19. Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr*. 1999;134:53-7.
20. Miller ML, Szer I, Yogev R, Bernstein B. Fever of unknown origin. *Pediatr Clin North Am*. 1995;42:999-1015.
21. Hofer M, Mahlaoui N, Prieur AM. A child with a systemic febrile illness - differential diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20:627-40.
22. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31:390-2.
23. De Kleijn EM, Van Lier HJ, Van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). II: Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine*. 1997;76:401-14.
24. Hayani A, Mahoney DH, Fernbach DJ. Role of bone marrow examination in the child with prolonged fever. *J Pediatr*. 1990;116:919-20.
25. Habib GS, Masri R, Ben-Haim S. The utility of gallium scintigraphy in the evaluation of fever of unknown origin. *Isr Med Assoc J*. 2004;6:463-6.
26. Buonomo C, Treves ST. Gallium scanning in children with fever of unknown origin. *Pediatr Radiol*. 1993;23:307-10.

## Bibliografía recomendada

**Akpede GO, Akenzua GI.**  
**Management of children with prolonged fever of unknown origin and difficulties in the management of fever of unknown origin in children in developing countries. *Paediatr Drugs*. 2001;3:247-62.**

*Analiza las principales entidades responsables de la fiebre de origen desconocido según los diversos estudios epidemiológicos publicados, así como la evidencia respecto a la rentabilidad de las diversas pruebas complementarias y a la indicación de tratamiento en estos pacientes.*

**De Kleijn EM, Van Lier HJ, Van der Meer JW.** **Fever of unknown origin (FUO). II: diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine*. 1997;76:401-14.**

*El grupo holandés de estudio de la FOD<sup>s</sup> analizó en un trabajo prospectivo en adultos la rentabilidad de distintas pruebas complementarias. En líneas generales comprobaron cómo la realización indiscriminada de estudios no guiados por hallazgos concretos de la historia y exploración conduce en escasas situaciones al diagnóstico.*