

Manejo y características de la fiebre de origen desconocido en pediatría

F. Álvarez Caro, Á. Gómez Farpón¹, M. García González, E. Taborga Díaz, F. Álvarez Berciano², J. Rodríguez Suárez, E. Ramos Polo

Departamento de Pediatría. ¹Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias.

²Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo

Resumen

La fiebre de origen desconocido (FOD) es una entidad de difícil manejo si no se tienen en cuenta sus características clínico-epidemiológicas. El abordaje por parte del médico debe ser sistemático y ordenado para un correcto estudio; de no ser así, puede retrasarse o incluso obviar el diagnóstico de enfermedades potencialmente graves, así como comprometer futuros tratamientos. El objetivo de este trabajo es ofrecer al clínico una visión general de la FOD, así como contribuir a su mejor estudio mediante diversos protocolos de actuación. Se revisarán sus características, mostrando sus diferentes etiologías. Un aspecto básico es el diagnóstico; la historia clínica y la exploración física son fundamentales, pero el punto de mayor controversia son las pruebas de laboratorio y de imagen que se han de solicitar, aportando para ello un esquema sencillo de las pruebas que se requieren en cada momento.

Como conclusión, cabría destacar que la FOD no es una entidad infrecuente en pediatría, genera incomodidad en el médico y ansiedad en la familia, por lo que parece necesario un manejo adecuado del paciente y un uso racional de las pruebas complementarias para poder llegar a un diagnóstico correcto.

Palabras clave

Fiebre de origen desconocido, fiebre periódica, fiebre recurrente

Introducción

La fiebre es la manifestación clínica más frecuente en pediatría, y es la responsable de más de un tercio de las consultas pediátricas. Dentro de los diversos tipos, la de origen desconocido (FOD) no es una entidad infrecuente, sino la manifestación principal de numerosas entidades nosológicas pertenecientes a campos tan diversos como reumatología, infectología y oncología, entre otros.

La causa de la fiebre en muchas ocasiones queda sin determinar, en gran parte por la falta de una metodología y protocolo específicos en los servicios de pediatría, aspecto básico para poder llegar a un diagnóstico correcto. A pesar de ello, en

Abstract

Title: Management and characteristics of fever of unknown origin in pediatrics

Fever of unknown origin is difficult to manage if its clinical and epidemiological characteristics are not taken into account. Its proper study requires a systematic and methodical approach. Otherwise, the diagnosis of potentially serious diseases can be delayed or even overlooked, and future treatments may be jeopardized. The objective of this report is to offer the physician a general overview of fever of unknown origin and to contribute to a more thorough study of this entity using different diagnostic protocols. The characteristics of fever of unknown origin are reviewed and the different etiologies are identified. The diagnosis is the basic aspect; the clinical history and physical examination are fundamental, but the most controversial point concerns which laboratory tests and imaging studies should be requested. For this purpose, a simple outline of the studies to be requested and their timing is provided.

In conclusion, it should be stressed that fever of unknown origin is not an uncommon entity in pediatrics. However, it generates uneasiness in the physician and anxiety in the family. Thus, correct patient management and a rational use of the complementary tests would appear to be necessary in order to reach a correct diagnosis.

Keywords

Fever of unknown origin, periodic fever, recurrent fever

algunos casos, incluso con un estudio completo y ordenado no se llega a conocer su origen.

En este artículo se revisan las posibilidades diagnósticas más frecuentes, así como los pasos que seguir, cuando aparece una FOD. Sólo se tratan de manera superficial otros tipos de fiebre, como las recurrentes o periódicas, cuyo estudio requiere una revisión más profunda.

Concepto. Características clínicas

Lo primero es establecer el concepto de FOD, para lo cual nos remitimos a la definición de Petersdorf y Beeson, es decir, la

temperatura corporal $>38,3$ °C presente en varias ocasiones durante más de 3 semanas, que queda sin diagnóstico tras un estudio intenso de al menos una semana de duración en régimen hospitalario de los pacientes¹. Recientemente, esta definición se ha modificado, limitando el periodo de estancia hospitalaria a 3 días².

No obstante, y pese a que las definiciones precisas varían, es apropiado considerar que un niño tiene FOD cuando presenta una fiebre significativa ($>38,5$ °C) durante más de 2 o 3 semanas y el diagnóstico permanece incierto a pesar de una anamnesis y un examen físico detallado. Por tanto, el factor común a cualquier definición es la prolongación de la fiebre sin encontrar ninguna causa aparente para ello, lo que genera incomodidad en el médico y ansiedad en la familia.

De acuerdo con Durack y Street, se tiende a clasificar a los pacientes con fiebre de origen desconocido en cuatro categorías³:

1. FOD clásica: definida anteriormente.
2. FOD neutropénica: fiebre $>38,3$ °C, en paciente con neutropenia, durante más de 3 días con cultivos negativos después de 2 días.
3. FOD en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): fiebre $>38,3$ °C durante más de 4 semanas en pacientes ambulatorios, o de 3 días en los pacientes hospitalizados.
4. FOD nosocomial: temperatura $>38,3$ °C después de 3 días, que no estaba presente o se incubaba en el momento del ingreso, con cultivos negativos después de 2 días.

Desde el punto de vista epidemiológico, la FOD representa el 0,5-3% de las hospitalizaciones pediátricas⁴. En la mayoría de las series hay un predominio masculino, con una ratio que varía entre 1,8 y 1,2⁵⁻⁸, y sólo en una minoría se detecta predominio femenino (ratio: 0,72)⁴.

En la mayoría de las series, la duración media de la fiebre oscila en torno a 15 y 30 días^{9,10}, en función de la etiología. Así, los casos de FOD de origen no infeccioso presentan, en general, una duración más larga que los de origen infeccioso (44 frente a 30 días)¹⁰.

Para estos autores, la edad media de los niños con etiología infecciosa se sitúa en torno a los 6,5 años y los de causa no infecciosa en torno a los 9 años¹⁰.

En la mayoría de las series, aproximadamente la mitad de los niños hospitalizados por FOD son menores de 6 años^{5-8,10,11}, y el grado de fiebre no está relacionado con el diagnóstico ni con el pronóstico¹².

Etiología

La etiología de la FOD se divide en cuatro apartados fundamentales: infecciosa, neoplásica, enfermedades del colágeno-reumatológicas y miscelánea. Asimismo, no se encuentra una

TABLA 1

Infecciones como causa de fiebre de origen desconocido

Localizadas	Sistémicas
<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones del tracto respiratorio • Endocarditis bacteriana • Infección del tracto urinario • Neumonías • Infecciones del sistema nervioso central • Intrabdominal • Causas ginecológicas • Osteomielitis • Artritis piógena • Sinusitis y otitis media • Abscesos (dentario periapical, hepático, perinefrítico, subdiafragmático, etc.) • Flebitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad por arañazo de gato • Tuberculosis • Gonococemia • Salmonelosis • Fiebre tifoidea • Leishmaniasis visceral • Brucelosis • Enfermedad de Lyme (leptospirosis) • Sepsis • Hepatitis • Infecciones por <i>Chlamydia</i> y micoplasma • Paludismo • Citomegalovirus • Mononucleosis infecciosa • Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana • Toxoplasmosis • Micosis sistémicas • Parasitosis intestinal

causa aparente en un 9-25,7% de los casos, según las series^{1,3,13-17}.

Algunas de las razones que pueden explicar la FOD son el retraso en solicitar las pruebas pertinentes o malinterpretar los resultados obtenidos.

La causa más frecuente de FOD en la infancia son las infecciones, que representan en la mayoría de las series hasta el 50% de los casos^{4-8,10}, tanto más frecuentes cuanto menor sea la edad del niño. Así, la mayoría de los niños menores de 6 años con FOD presentarán predominantemente enfermedades infecciosas causadas sobre todo por bacterias o virus. En los mayores de esa edad, aunque las infecciones seguirán siendo la causa más frecuente, pueden presentar otras etiologías no infecciosas.

Desde un punto de vista práctico, para un mejor manejo conviene dividir las infecciones en localizadas y sistémicas; algunas de las más importantes se recogen en la tabla 1.

Según el agente etiológico, las infecciones como causa de FOD se podrían clasificar del modo siguiente:

- Bacterianas. Responsables de los abscesos, tuberculosis y enfermedades por micobacterias atípicas, infecciones del tracto urinario, endocarditis, artritis, osteomielitis, brucelosis y salmonelosis, entre otras afecciones.
- Víricas: virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (VEB), herpesvirus y otros.
- Fúngicas. Los hongos pueden ser una posible etiología de FOD, fundamentalmente como infecciones sistémicas. Entre

ellos destaca *Candida albicans*, *Malassezia furfur* (sospechar en pacientes con nutrición parenteral que reciben preparaciones lipídicas), *Histoplasma capsulatum* y *Rhizomucor* (agente causal de la mucormicosis rinocerebral).

- Parasitarias. En las infecciones, los parásitos también desempeñan un papel; entre ellos destacan *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii*, *Tripanosoma brucei* y *cruzi*, así como distintas especies de amebas.

El tipo de infección que cabe sospechar estará en relación no sólo con las manifestaciones clínicas que acompañen al cuadro, sino también con la zona geográfica donde se presente y los antecedentes epidemiológicos, entre otras variables. Así, dependiendo de la zona geográfica de procedencia del paciente, la leishmaniasis visceral representa en algunas series hasta el 21% de las etiologías infecciosas, mientras que el quiste hidatídico pulmonar puede llegar a representar un 13%⁴.

La segunda causa más frecuente en la infancia depende de las series consultadas. Para la mayoría de los autores serían las enfermedades del colágeno y autoinmunitarias, que representarían en torno al 20% de los casos^{4,10,18}, tanto más frecuentes cuanto mayor sea la edad del niño; para otros, las causas de origen neoplásico ocuparían el segundo escalafón¹¹, en un 18% de los casos.

Entre las enfermedades del colágeno, hay algunas que deben tenerse en cuenta en el momento de evaluar una FOD. Las causas más frecuentes en la infancia dentro de este grupo son la artritis crónica juvenil (ACJ) y el lupus eritematoso sistémico (LES)^{5,6,8,19,20}; otras etiologías son menos frecuentes pero posibles, como la dermatomiositis juvenil (DMJ) y la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)²¹.

En el mismo ámbito reumatológico deben considerarse las vasculitis que, a pesar de ser relativamente raras, es muy importante tenerlas en cuenta en el diagnóstico diferencial de fiebres inexplicables, ya que un retraso en su diagnóstico y tratamiento puede tener consecuencias dramáticas para el paciente. Entre ellas destacan algunas entidades, como la panarteritis nodosa (PAN) (que puede presentar cierto grado de fiebre siguiendo un patrón remitente, acompañado de artritis, dolor muscular y abdominal, y manifestaciones cutáneas, entre otras afecciones), la enfermedad de Kawasaki (vasculitis más frecuente en la infancia que presenta fiebre), que en algunas series llega a representar hasta un 6,4% de los casos¹⁰, o la púrpura de Schönlein-Henoch, en la cual, aunque un bajo grado de fiebre no sea inusual, no es la manifestación que domina el cuadro sino otras, como el exantema purpúrico, el dolor abdominal, la artritis y la clínica nefrológica.

Menos frecuentes son la enfermedad de Behçet (en la que la fiebre se encuentra presente acompañando a la tríada clásica de uveítis, estomatitis aftosa dolorosa y úlceras genitales), u otras vasculitis más raras en la infancia, como la granulomatosis de Wegener, la enfermedad de Takayasu o la poliangeítis microscópica, en la que la fiebre puede estar presente acompañando al resto del cuadro.

La tercera causa en orden de importancia son las neoplasias, que representan hasta un 18% de las causas para algunos autores¹¹. Para otros, sin embargo, representa en torno a un 13%¹⁸, sin olvidar que algunos autores les otorgan un papel mucho menor, entre un 6,4 y un 2%, respectivamente^{9,10}.

De cualquier modo, dada la relevancia clínica del cuadro, las neoplasias siempre deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de FOD. Deben sospecharse en todo paciente con dolor osteoarticular y sudoración, signos físicos de crucial importancia, ya que hasta un 20% de los niños que desarrollan un proceso maligno los asocian^{22,23}.

Aunque son muchas las neoplasias capaces de originar FOD en la infancia, las más frecuentes son las hematológicas. Siempre se ha de tener en cuenta la leucemia aguda, en la cual habitualmente la fiebre es de bajo grado, aunque hasta un 30% de los niños pueden tener fiebre elevada²⁴.

Del mismo modo, el linfoma de Hodgkin y los linfomas no hodgkinianos son causa de FOD, casos en los que el cuadro suele completarse habitualmente con sudores nocturnos, pérdida de peso y dolores osteoarticulares.

Los síndromes mielodisplásicos son también una causa importante en este grupo, que representan para algunas series hasta un 3,2% de los casos¹⁰, e incluso mayor para muchos autores^{25,26}. En todos estos pacientes, el hallazgo más frecuente en la exploración física es la hepatosplenomegalia¹⁰.

Entre los tumores sólidos como causa de FOD destacan, sobre todo, los renales (nefroblastoma o tumor de Wilms)⁴, aunque también deben tenerse en cuenta los tumores en otras localizaciones, como el adenocarcinoma de pulmón, hígado, colon y páncreas, las metástasis hepáticas de cualquier otra localización, el osteosarcoma y el rhabdomiocarcinoma, entre otros.

Finalmente, otra posible causa neoplásica de FOD es la histiocitosis maligna, que se manifiesta con fiebre elevada, pérdida de peso, hepatosplenomegalia y linfadenopatía.

Como corolario, cabe comentar otras posibles causas de FOD que se encuadran dentro del apartado de miscelánea. Entre ellas destacan las inmunodeficiencias, como el síndrome de Di George, el síndrome de inmovilidad ciliar, el déficit selectivo de IgA y la hipogammaglobulinemia de la infancia, que aunque en algunos estudios llegan a ocupar el segundo lugar en frecuencia⁹, en la mayoría ocupan un rango menor^{5,7,26,27}. Otras posibles causas se recogen en la tabla 2.

Dentro de este último apartado, diversos antibióticos pueden ser responsables de FOD, entre los que destacan los betalactámicos; de cualquier forma, cuando se sospeche una fiebre medicamentosa se ha de suprimir el fármaco implicado; de ser así, la temperatura debería descender en 48 horas.

Las enfermedades granulomatosas, entre las que destacan la sarcoidosis y la enteritis regional o enfermedad de Crohn, deben considerarse igualmente en este apartado. De hecho,

TABLA 2

Otras causas de fiebre de origen desconocido

<i>Por medicamentos:</i>	<i>Fiebres recurrentes:</i>
Laxantes	PFAPA
Sulfamidas	Fiebre mediterránea familiar
Antibióticos	Síndrome hiper-IgD
Sedantes	TRAPS
Hidralazina	CINCA/NOMID
Procainamida	Tromboflebitis y embolismo pulmonar
Isoniacida	Linfadenitis necrosante (enfermedad de Kikuchi)
Otros	Síndrome de Guillain-Barre
<i>Endocrinopatías:</i>	
Hipertiroidismo	
Insuficiencia corticosuprarrenal	
Diabetes mellitus	
Deshidratación	
Fiebre ficticia	
Síndrome de fatiga crónica	
Hipertermia maligna	
Hemorragias	
Transfusiones	
Sarcoidosis	
Ileítis de Crohn	
Policondritis recidivante	
Tirotoxicosis	
Pancreatitis	
Sustancias químicas	
Instrumentación invasiva (catéteres, ventilación asistida, etc.)	
Prótesis	

PFAPA: adenopatía cervical, faringitis, estomatitis aftosa y fiebre periódica; TRAPS: receptor del factor de necrosis tumoral asociado con síndrome periódico.

esta última es la entidad gastrointestinal más comúnmente causante de FOD, que debe sospecharse incluso en ausencia de diarrea y molestias abdominales, lo que sucede particularmente en adultos jóvenes.

Igualmente, en este apartado cabe destacar la fiebre ficticia, que es responsable de hasta un 10% de las FOD en algunas series; aparece especialmente en adultos jóvenes con experiencia en conocimientos sanitarios o antecedentes psiquiátricos o de ingreso en diferentes instituciones. Varias características hacen sospechar esta situación de fiebre ficticia (por síndrome de Munchausen en niños mayores o síndrome de Munchausen por poderes en niños de menor edad), como los rápidos cambios de temperatura sin clínica acompañante (sudoración o escalofríos), las notables diferencias entre temperatura axilar y rectal, o la falta de concordancia entre temperatura y pulso.

Las fiebres periódicas pueden también ser causa de FOD. Éstas se definen como 3 o más episodios de fiebre en un periodo de 6 meses, sin explicación médica para ello y con un intervalo de al menos 7 días entre los episodios³³. Para su estudio

TABLA 3

Fiebre periódica como causa de fiebre de origen desconocido

<i>Intervalo regular</i>	<i>Intervalo irregular</i>
Síndrome PFAPA	Infecciones recurrentes por el virus de Epstein-Barr ^{29,30,31}
Neutropenia cíclica	<i>Otras infecciones víricas:</i>
Fiebre mediterránea familiar (FMF) (fiebre y serositis)	Enterovirus
Síndrome hiper-IgD (HIDS)	Herpesvirus
	Parvovirus B19
	Adenovirus
	Influenza
	Parainfluenza
	<i>Infecciones bacterianas:</i>
	Infección del tracto urinario
	Abscesos dentales
	<i>Yersinia enterocolitica</i>
	<i>Borrelia</i> spp.
	<i>Neisseria meningitidis</i>
	Micobacterias atípicas
	<i>Brucella</i> spp.
	<i>Infecciones parasitarias:</i>
	<i>Plasmodium vivax</i> y <i>ovale</i>
	<i>Enfermedades inflamatorias:</i>
	Enfermedad de Crohn ^{28,32}
	Enfermedad de Still
	Enfermedad de Behçet ^{28,32}
	<i>Fiebres periódicas hereditarias:</i>
	FMF
	HIDS
	TRAPS
	Urticaria familiar por frío
	Síndrome de Muckle Wells
	Síndrome CINCA/NOMID

PFAPA: adenopatía cervical, faringitis, estomatitis aftosa y fiebre periódica; TRAPS: receptor del factor de necrosis tumoral asociado con síndrome periódico.

se suelen dividir, según la periodicidad de los intervalos, en regulares e irregulares (tabla 3).

Diagnóstico

A la hora de evaluar a un paciente con FOD, es importante tener en cuenta su posible etiología, así como las frecuencias relativas en la población, porque la causa de la fiebre puede ser tanto una entidad infrecuente como una presentación inusual de una entidad habitual¹³; de este modo, en el diagnóstico de FOD es preferible considerar primero las entidades frecuentes antes que las infrecuentes¹⁸.

La aproximación diagnóstica a la FOD no es uniforme; siempre incluye unos aspectos comunes, como la historia clínica, el examen físico detallado o los estudios de laboratorio y de imagen¹⁸.

Antes de iniciar una evaluación exhaustiva de un niño con FOD, es importante documentar que la fiebre existe realmente, ya que hasta un 20% de los pacientes con presunta FOD no tienen fiebre. Ello se debe generalmente a una medición incorrecta de la temperatura o a falseamiento de los datos.

Historia clínica

Una buena historia clínica es fundamental para orientar el diagnóstico; de hecho, la mayoría de las series afirman que la historia clínica y un examen físico completo sugieren el diagnóstico final en los pacientes con FOD^{5,8,19}. La historia clínica deberá recoger aspectos sobre las características de la fiebre (duración, intensidad, patrón que sigue), así como las manifestaciones que la acompañan; entre ellas conviene prestar especial atención a los síntomas musculoesqueléticos, mucocutáneos, oculares y gastrointestinales. También deberán recogerse las enfermedades previas del paciente, la historia de viajes recientes, la exposición a animales y los medicamentos que toma, así como una breve historia familiar y social³³.

La anamnesis deberá tener en cuenta cualquier síntoma relevante. Así, la fiebre con picos agudos sugiere bacteriemias transitorias asociadas con infecciones piógenas, patrón que también se observa en la ARJ. La fiebre recurrente se observa en el paludismo, en las infecciones por *Borrelia* y en los linfomas, mientras que las fiebres recurrentes separadas por varios días sin hipertermia son más sugerentes de causas de fiebre periódica.

La pérdida de peso significativa o el deterioro del crecimiento sugieren enfermedades crónicas de larga evolución, como la enfermedad intestinal inflamatoria. El dolor articular y los exantemas son característicos de las colagenopatías y de infecciones como la hepatitis B o la enfermedad de Lyme. El antecedente de fiebre o infecciones recurrentes puede indicar un defecto inmunológico, como la neutropenia cíclica o las deficiencias de inmunoglobulinas.

Debe investigarse en profundidad cualquier contacto con individuos infectados o enfermos. Así, las guarderías pueden ser una fuente de exposición a enfermedades transmisibles: mononucleosis, citomegalia, hepatitis o salmonelosis. El contacto con animales puede sugerir leptospirosis (perros, ratas), toxoplasmosis (gatos), psitacosis (aves) o salmonelosis (tortugas). Se debe interrogar sobre estancias en zonas campestres, picadura de garrapatas (enfermedad de Lyme, rickettsiosis) o picaduras de mosquito (arbovirosis).

La historia alimentaria debe incluir datos sobre el consumo de carne cruda (brucelosis, toxoplasmosis), carne de caza (tularemia), pescado crudo (salmonelosis) y leche no pasteurizada (brucelosis, salmonelosis).

Finalmente, los niños con picaduras pueden estar expuestos a enfermedades infecciosas, como la larva *migrans* visceral o la toxoplasmosis.

Examen físico

El examen físico debe recoger los signos vitales (presión sanguínea, peso, talla) y una exploración general del paciente. Ello da una idea de si tiene una enfermedad aguda o crónica. A pesar de que la pérdida de peso no se estableció como un factor diferencial o pronóstico por parte de algunos autores⁵, lo cierto es que su ausencia en la FOD es tranquilizadora.

Deben ser explorados siempre ciertos órganos, como los ojos, especialmente con lámpara de hendidura, método no invasivo que puede aportar gran información sobre la presencia de uveítis o iridociclitis en las conectivopatías o enfermedad de Crohn. La boca es otra zona que debe explorarse, en busca de aftas que sugieren numerosas fiebres recurrentes (PFABA) y reumatológicas (LES, enfermedad de Behçet...). Se han de palpar las cadenas ganglionares en busca de adenopatías y el abdomen en busca de hepatosplenomegalia, ambos signos no específicos pero orientativos de afectación sistémica. La piel debe ser examinada cuidadosamente en busca de Petequias, púrpura, nódulos, edema y exantemas, así como áreas de fotosensibilidad. De igual modo, debe explorarse el aparato locomotor y las articulaciones con sospecha de artritis en presencia de ciertos signos (calor, dolor, rubor y tumor), realizarse una palpación ósea y una evaluación de la fuerza muscular. Por último, hay que completar la exploración con una buena auscultación cardiopulmonar en busca de nuevos soplos u otros signos orientativos de patología a ese nivel; el examen físico se completará con la exploración del resto de sistemas.

Es importante que el examen físico de un niño con FOD sea completo y, sobre todo, repetido, ya que hasta la cuarta parte de los casos presenta algún hallazgo patognomónico en algún momento posterior a la consulta inicial, que puede sugerir el diagnóstico.

Así, el examen repetido puede revelar el exantema evanescente típico de la ARJ que reaparece con los picos febriles. La erupción peribucal o perianal puede ayudar a diagnosticar un síndrome de Kawasaki, la erupción seborreica una histiocitosis, y las Petequias o púrpura una endocarditis bacteriana o vasculitis sistémica.

Las adenopatías generalizadas o la hepatosplenomegalia sugieren infecciones virales (mononucleosis), colagenopatías (ARJ), enfermedades vasculares, leucosis o inmunodeficiencia relacionada con el VIH. Las adenopatías regionales sugieren una infección bacteriana localizada, una enfermedad por arañazo de gato o una neoplasia.

La conjuntivitis puede observarse en el síndrome de Kawasaki, la leptospirosis, la tularemia o el LES. El fondo de ojo puede revelar un edema de papila, sugerente de tumor cerebral, hematoma subdural o meningoencefalitis, manchas de Roth de la endocarditis bacteriana o granulomas retinianos, sugerentes de tuberculosis o sarcoidosis.

El examen articular es útil para descartar las conectivopatías o una artritis séptica. La existencia de artritis reactiva se puede observar en la brucelosis, las infecciones entéricas bacterianas

TABLA 4

Evaluación inicial en la fiebre de origen desconocido en niños³⁴

- Historia clínica
- Examen físico completo
- Hemograma
- Bioquímica sérica
- Urocultivo
- Análisis sistemático y sedimento de orina
- Radiografía de tórax
- Mantoux
- Anticuerpos antinucleares

por *Shigella* o *Yersinia*, y en la hepatitis, mientras que el dolor óseo puede indicar una osteomielitis o una invasión neoplásica de la médula ósea.

El tacto rectal debe ser obligado en todo niño con FOD para detectar una hiperestesia o adenopatías sugerentes de abscesos o tumores abdominopélvicos.

Finalmente, en las adolescentes con FOD está indicado siempre realizar un estudio ginecológico para descartar una enfermedad inflamatoria pélvica.

Pruebas complementarias

Al evaluar a un paciente con FOD, lo más importante es identificar a los individuos cuya fiebre puede estar causada por una situación que comprometa su vida, en los que un retraso en el diagnóstico puede condicionar los futuros tratamientos. La evaluación inicial debe comenzar con estudios básicos, que la mayoría de las veces pueden llevarse a cabo en régimen ambulatorio (tabla 4)³⁴.

Este estudio inicial requiere habitualmente una semana para completar las pruebas de laboratorio y obtener los resultados finales.

Así, el hemograma puede detectar una anemia sugerente de enfermedad inflamatoria intestinal, ARJ, paludismo o infección por parvovirus B19.

La trombopenia puede sugerir infección por el VEB, toxoplasmosis, tuberculosis o infecciones por espiroquetas. La trombocitosis es más característica del síndrome de Kawasaki.

La leucocitosis con desviación izquierda refuerza la sospecha de infección bacteriana, mientras que la linfocitosis sugiere viriasis y la existencia de linfocitos atípicos una infección por el VEB. Los linfocitos inmaduros y la pancitopenia sugieren la presencia de leucosis.

La velocidad de sedimentación y la proteína C reactiva tienen un escaso valor diagnóstico, pero como indicadores de una enfermedad grave (infección bacteriana, tumor o collagenopatía) pueden ser útiles para controlar la evolución del proceso e indicar la necesidad de otros estudios posteriores.

Los hemocultivos para aerobios y anaerobios, la bioquímica sérica general, el urinoanálisis, la prueba de tuberculina y la radiografía de tórax son estudios iniciales apropiados en todo niño con FOD. En niños mayores puede añadirse la determinación de anticuerpos antinucleares.

Tras esta primera evaluación, el médico debe decidir si es más apropiado continuar con la observación o proseguir los estudios de laboratorio; como es lógico, esto se basará en los resultados obtenidos en este primer estudio y en el estado clínico del paciente. Para muchos pacientes la observación es lo más prudente, ya que la fiebre suele ceder en 6 semanas³⁴, si bien esto es difícil de llevar a cabo en la práctica clínica diaria, dada la creciente demanda asistencial, la necesidad de obtener un diagnóstico preciso con la mayor brevedad y el hecho de minimizar en lo posible el número de extracciones, por lo que en ocasiones se intenta solicitar la mayor parte de los exámenes complementarios en un mismo momento.

Para los pacientes que requieren un estudio más exhaustivo, los pasos que seguir se recogen en la tabla 5³⁴.

Otros análisis, como la determinación de enzimas musculares (CPK, aldolasa, GOT, GTP), LDH, ácido úrico o cultivos adicionales (articular, líquido cefalorraquídeo...), se harán en función de la clínica asociada.

Otra prueba que podría estar indicada es el análisis de las proteínas séricas; una cifra de albúmina baja y unos valores de globulinas elevados son un hallazgo no específico de inflamación y se han asociado a las enfermedades vasculares del colágeno^{5,6}.

También la ecografía cardíaca tiene su indicación, sobre todo en los casos de soplo de reciente aparición en los que se sospecha una endocarditis infecciosa.

Otras pruebas, como la gota gruesa en busca de malaria, se realizarán en función de la sospecha diagnóstica en un paciente procedente de una región endémica.

Los estudios recogidos en la fase 3 tienen poca utilidad, excepto cuando se realizan por una indicación específica^{20,35,36}.

Tratamiento

El tratamiento será etiológico en el caso de llegar a un diagnóstico concreto, o bien sintomático si al final de un estudio completo sigue sin conocerse la causa.

Conclusiones

- La FOD representa el 0,5-3% de las hospitalizaciones pediátricas. Para un diagnóstico y un enfoque adecuados se necesita tener en cuenta la etiología más frecuente, así como distintos factores de interés, como la región geográfica, la época del año y la edad del paciente, elementos que afectan a la distribución de las distintas causas.

TABLA 5

Protocolo para la evaluación continuada del niño con fiebre de origen desconocido³⁴

Fase 1 Ambulatoria	Fase 2 Hospitalaria	Fase 3 Hospitalaria
<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma • Velocidad de sedimentación globular • Urocultivo • Análisis sistemático y sedimento de orina • Coprocultivo (virus, bacterias, huevos, quistes y parásitos) • Serología de virus (incluido el virus de Epstein-Barr) • Radiografía de tórax (revisar si ya se realizó) • Hemocultivo • Antiestreptolisina O • Serología para el virus de la inmunodeficiencia humana (si hay factores de riesgo) • Electroforesis de proteínas séricas • Registro 2 veces al día de la temperatura por parte de los padres en el domicilio 	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalizar para observación • Punción lumbar • Repetir hemocultivo • Radiografía de senos • Examen ocular (en busca de iridociclitis) • Enzimas hepáticas • Serología: <ol style="list-style-type: none"> 1. Citomegalovirus 2. Toxoplasmosis 3. Hepatitis A, B y C 4. Tularemia (en regiones endémicas) 5. Brucelosis 6. Leptospirosis 7. Salmonelosis 8. <i>Bartonella henselae</i> • Electrocardiograma • Ecocardiograma • Análisis inmunológico celular y humoral: <ol style="list-style-type: none"> 1. Linfocitos T y B 2. Inmunoglobulinas 3. Subclases de IgG 4. Complemento sérico • Factor reumatoide 	<ul style="list-style-type: none"> • Ecografía abdominal • Escáner abdominal (tomografía computarizada) • Escáner con galio, indio o FDG (2-fluoro-2-deoxi-D-glucosa) • Resonancia magnética medular • Punción de médula ósea (si hay anomalía en el hemograma) • Escáner óseo con tecnecio (si se sospecha osteomielitis) • Radiografía con tránsito del tracto gastrointestinal superior (niños mayores con síntomas abdominales)

24

- Las causas de la FOD generalmente se dividen, por orden de frecuencia, en infecciosas, enfermedades del colágeno, neoplasias y miscelánea.
- Hasta en un 25% de los casos de FOD, la fiebre se resuelve espontáneamente sin llegar a un diagnóstico concreto, a pesar de un adecuado manejo diagnóstico del paciente.
- En la mayoría de las series más de la mitad de los niños hospitalizados por FOD son menores de 6 años, con claro predominio por el sexo masculino. La duración media de la fiebre suele oscilar en torno a 15-30 días, y ésta es en general mayor para los casos de etiología no infecciosa.
- La etiología infecciosa es, con mucho, la causa más frecuente de FOD en niños menores de 6 años. Para los mayores de esa edad, aunque las infecciones siguen siendo la primera causa, en una proporción sustancial se deberá a otros procesos no infecciosos, como conectivopatías y neoplasias.
- El grado de fiebre en los casos de FOD no está relacionado con el diagnóstico ni con el pronóstico.
- La anamnesis exhaustiva, el examen físico completo y la observación del paciente con repetición secuencial de la exploración siguen siendo las herramientas más útiles y las que ofrecen mayor sensibilidad diagnóstica en el manejo del niño con FOD.
- Los estudios complementarios deberán realizarse de manera ordenada y secuencial. Los estudios que deben realizarse en la primera fase (hematimetría, analítica sérica y urinaria básica, radiología torácica y PPD) pueden llevarse a cabo en régimen ambulatorio para evitar costes de hospitalización. Los estudios complementarios que cabe realizar en fases posteriores de la investigación se decidirán en función de la sospecha diagnóstica y se llevarán a cabo en régimen de ingreso hospitalario.
- Hasta un 40% de los niños con FOD presentan un trastorno grave o secuelas permanentes, con una mortalidad entre el 6 y el 17%. El cuadro genera incomodidad en el médico y ansiedad en la familia, por lo que su estudio requiere un protocolo ordenado y sistemático para llegar a un diagnóstico correcto.

Bibliografía

1. Petersdorf R, Beeson P. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1961; 40: 1-30.
2. Petersdorf RG. Fever of unknown origin. An old friend revisited. *Arch Intern Med*. 1992; 152: 21-22.
3. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin re-examined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1991; 11: 35-51.
4. Chouchane S, Chouchane CH, Ben Meriem CH, Seket B, Hammami S, Nouri S, et al. Les fièvres prolongées de l'enfant. Étude rétrospective de 67 cas. *Arch Pediatr*. 2004; 11: 1.319-1.325.

5. Pizzo PA, Lovejoy FH, Smith DH. Prolonged fever in children: review of 100 cases. *Pediatrics*. 1975; 55: 468-473.
6. Lohr JA, Hendley JO. Prolonged fever of unknown origin: a record of experiences with fifty-four patients. *Clin Pediatr*. 1977; 16: 768-773.
7. Jacobs RF, Schutze GE. *Bartonella henselae* as a cause of prolonged fever and fever of unknown origin. *Clin Infect Dis*. 1998; 6: 80-84.
8. Chantada G, Casak S, Plata JD, Pocięcha J, Bologna R. Children with fever of unknown origin in Argentina: an analysis of 113 cases. *Pediatr Infect Dis J*. 1994; 13: 260-263.
9. Cogulu O, Koturoglu G, Kurugol Z, Ozkinay F, Vardar F, Ozkinay C. Evaluation of 80 children with prolonged fever. *Pediatr Int*. 2003; 45: 564-569.
10. Srdjan P, Aleksandra M. Fever of unknown origin in 185 paediatric patients: a single-centre experience. *Acta Paediatr*. 2006; 95: 463-466.
11. Ergönül Ö, Willke A, Azap A, Tekeli E. Revised definition of «fever of unknown origin»: limitations and opportunities. *J Infect*. 2005; 50: 1-5.
12. Mouaket AE, El-Ghanim MM, Abd-El-AI YK, Al Quod N. Prolonged unexplained pyrexia: a review of 221 paediatric cases from Kuwait. *Infection*. 1990; 18: 226-229.
13. Knockaert DC, Vaneste LJ, Vaneste SB, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in the 1980s. An up date of the diagnostic spectrum. *Arch Intern Med*. 1992; 152: 51-55.
14. De Klein EMHA, Vanderbroucke JP, Van der Meer JWM. The Netherlands FUO Study Group. Fever of unknown origin (I). A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixing epidemiologic entry criteria. *Medicine*. 1997; 76: 392-400.
15. Jacoby GA, Swartz MN. Fever of undetermined origin. *N Engl J Med*. 1973; 289: 1.407-1.410.
16. Larson EB, Fetaherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin: diagnosis and follow up of 105 cases, 1970-1980. *Medicine*. 1982; 61: 269-292.
17. Kanzajian PH. Fever of unknown origin: report of 86 patients tested in community hospitals. *Clin Infect Dis*. 1992; 15: 968-973.
18. Saltoglu N, Tasova Y, Midikli D, Aksu HSZ, Sanli A, Dundar IH. Fever of unknown origin in Turkey: evaluation of 87 cases during a nine-year-period of study. *J Infect*. 2004; 48: 81-85.
19. McClung HJ. Prolonged fever of unknown origin in children. *Am J Dis Child*. 1972; 124(4): 544-550.
20. 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(4): 526-530.
21. Carsons SE. Fever in rheumatic and autoimmune disease. *Infect Dis Clin North Am*. 1996; 10(1): 67-84.
22. Miller ML, Szer I, Yogev R, Bernstein B. Fever of unknown origin. *Pediatr Clin North Am*. 1995; 42: 999-1.015.
23. Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr*. 1999; 134: 53-57.
24. Ostrov B.E. Differentiation of systemic juvenile rheumatoid arthritis from acute leukaemia near the onset of disease. *J Pediatr*. 1993; 122(4): 595-598.
25. Hasle H, Niemeyer CM, Chessels JM, Baumann I, Kerndrup G, Head DR. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative disease. *Leukemia*. 2003; 17: 277-282.
26. Sharma BK, Kumari S, Varma SC, Sagar S, Singh S. Prolonged undiagnosed fever in northern India. *Trop Geogr Med*. 1992; 44: 32-36.
27. Jung A, Singh MM, Jajoo U. Unexplained fever-analysis of 233 cases in a referral hospital. *Indian J Med Sci*. 1999; 53: 535-544.
28. Chandy JC, Gilsdorf JR. Recurrent fever in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21: 1.071-1.077.
29. Drenth JPH, Van der Meer JWM. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1.748-1.757.
30. Drenth JPH, Haagsma CJ, Van der Meer JW. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients: International Hyper-IgD Study Group. *Medicine (Baltimore)*. 1994; 73: 133-144.
31. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium: clinical spectrum, ancient mutations and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine*. 1998; 77: 268-297.
32. Majeed HA. Differential diagnosis of fever of unknown origin in children. *Curr Opin Rheumatol*. 2000; 12(5): 439-444.
33. Lynn P. Pediatric rheumatology for the generalist. Fever: a pediatric rheumatologist's perspective [consultado 22/11/2006]. Disponible en: <http://www.pedrheumonlinejournal.org/october/fever.htm>
34. Russell W, Steele MD. The clinical handbook of pediatric infectious disease, 2.^a ed. Nueva York: The Parthenon Publishing Group, 1994; 107-108.
35. Hayani A, Mahoney DH, Fernbach DJ. Role of bone marrow examination in the child with prolonged fever. *J Pediatr*. 1990; 116(6): 919-920.
36. Buonomo C, Treves ST. Gallium scanning in the children with fever of unknown origin. *Pediatr Radiol*. 1993; 23(4): 307-310.
37. Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet*. 1997; 350: 575-580.