

## **FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO**

### **1. CONCEPTO**

El concepto clásico de fiebre de origen desconocido (FOD) se define como:

- Fiebre  $>38,3^{\circ}\text{C}$ , diaria o al menos la mayor parte de los días
- de más de dos semanas de evolución
- y cuyo diagnóstico etiológico permanece desconocido después de 3 días de estudio.

También se acepta como definición de FOD la existencia de fiebre  $>38^{\circ}\text{C}$  durante más de 8 días habiendo realizado un estudio exhaustivo (hospitalario o ambulatorio) sin diagnóstico aparente.

Los episodios de FOD pueden presentarse de dos maneras: episodio aislado de FOD o FOD episódica-recurrente (o síndrome de fiebre periódica). Esta última presentación se define como episodios de fiebre de duración variable que se alternan con intervalos de apirexia de al menos dos semanas.

Es un concepto diferente al de fiebre sin foco, que se reserva para procesos de siete o menos días de duración.

### **2. ETIOLOGÍA**

Hasta en un 30% de los casos el origen de la fiebre no llega a identificarse. En el 70% restante los principales grupos etiológicos (y por orden de frecuencia) son infecciones, enfermedades del tejido conectivo/inflamatorias, neoplasias y miscelánea (TABLA 1). La patología infecciosa es más frecuente en los primeros dos años de vida, pero a mayor duración de la fiebre y más edad, más probable es que la etiología sea inflamatoria o neoplásica.

- Infecciones. En conjunto son más frecuentes las de origen bacteriano. En países desarrollados: tuberculosis, infección urinaria, osteomielitis, enfermedad por arañazo de gato. Entre los virus destaca en virus de Epstein-Barr (VEB). En general se trata de una presentación poco frecuente de una infección común más que una enfermedad rara o poco frecuente.
- Conectivopatías. Destaca la artritis idiopática juvenil (AIJ) en su forma sistémica (enfermedad de Still).

TABLA 1. CAUSAS DE FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO.

INFECCIONES	Tuberculosis, infección urinaria, osteomielitis, enfermedad por arañazo de gato, VEB
CONECTIVOPATÍAS	AIJ, panarteritis nodosa (PAN), lupus eritematoso sistémico (LES)
NEOPLASIAS	Leucemias, linfomas
MISCELÁNEA	Fármacos (atropina, anticolinérgicos, adrenalina), fiebre facticia, Munchausen por poderes, diabetes insípida, disfunción de sistema nervioso central, disautonomía familiar, linfocitosis hemofagocítica, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Kikuchi, inmunodeficiencias, sarcoidosis, fiebres periódicas. Este último engloba: síndrome PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenopathy), neutropenia cíclica, fiebre mediterránea familiar (FMF), síndrome asociado al receptor TNF (TRAPS), síndrome de fiebre periódica asociado a hiperinmunoglobulinemia D.

### 3. EVALUACIÓN

La anamnesis y el examen clínico son los elementos diagnósticos más importantes.

#### ANAMNESIS

Deberemos rehistoriar con frecuencia (información omitida, olvidada o considerada inicialmente “no importante”). La elaboración de la historia clínica precisa investigar múltiples aspectos

- Fiebre: grado, patrón (por ejemplo, intermitente en la AIJ, remitente en las viriasis, mantenido en la brucelosis), síntomas-signos asociados durante el ascenso térmico (por ejemplo, la ausencia de sudoración o taquicardia sugiere fiebre facticia, un exantema asalmonado sugiere AIJ).
- Síntomas-signos asociados: conjuntivitis (Kawasaki), rinorrea (sinusitis), aftas (PFAPA), molestias gastrointestinales (Salmonella, tularemia, absceso intraabdominal), dolor óseo (Brucella, leucemia-linfoma, osteomielitis).
- Exposiciones: medicaciones, cirugías, animales, viajes internacionales (lugar, medidas profilácticas y cumplimiento de las mismas), consumo de alimentos crudos (carne: Brucella, Tularemia; marisco: hepatitis) o no pasteurizados (Brucella). En la tabla se exponen zoonosis (TABLA 2).

TABLA 2. ZOONOSIS

Gato	Bartonella, Tularemia, Pasteurella, Salmonella, Campylobacter, Toxoplasma, Leptospira, Lyme, Yersinia
Perro	Brucella, Pasteurella, Salmonella, Campylobacter, Leptospira, Tularemia, Yersinia, Leishmania, S. aureus
Caballo	Salmonella, Campylobacter, Brucella, Coxiella
Conejo	Salmonella, Tularemia, Yersinia, Pasteurella
Pájaro	Psitacosis

- Etnia-genética: escoceses-diabetes insípida nefrogénica, turco-armenio-FMF, judío askenazí-disautonomía familiar.

#### EXPLORACIÓN CLÍNICA

La exploración clínica debe ser diaria, minuciosa y sistemática. Incluirá:

- Apariencia, somatometría, signos vitales (por ejemplo bradicardia relativa en la fiebre tifoidea).
- Piel: petequias (endocarditis, infecciones virales), pápulas (enfermedad por arañazo de gato), escaras (por picadura de garrapata), eritema migratorio (enfermedad de Lyme), eritema malar (LES), púrpura palpable (vasculitis), eritema nodoso (LES, EII), urticaria (enfermedad del suero).
- Ojos: conjuntivitis (Kawasaki), ausencia de lágrimas y reflejo corneal (disautonomía familiar), retinopatía isquémica (PAN), coriorretinitis (toxoplasmosis). Recomendable realizar fondo de ojo.
- Orofaringe: aftas (PFAPA, EII), hiperemia faríngea sin exudados (VEB), abscesos dentales, hipertrofia gingival (leucemias).
- Adenopatías
- Tórax: ruidos patológicos respiratorios, soplos cardíacos, roces.

- Abdomen: dolor a la palpación (hepatitis, absceso hepático, enfermedad por arañazo de gato), hepatoesplenomegalia (brucelosis, enfermedad por arañazo de gato, salmonelosis)
- Musculoesquelético: dolor óseo (leucemia-linfoma, osteomielitis), dolor articular (infección, AIJ, LES, EII), dolor muscular (PAN).
- Genitorurinario: examen rectal, genitales externos y pelvis (abscesos pélvicos, EII, enfermedad pélvica inflamatoria).

#### EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Resulta útil establecer un orden de estudio en etapas a tenor de los datos hallados en la anamnesis y exploración clínica, estableciendo unas pruebas básicas iniciales comunes y otras según los hallazgos clínicos observados.

- Pruebas básicas iniciales:
  - Hemograma.
  - Reactantes de fase aguda: velocidad de sedimentación globular/proteína C reactiva.
  - Bioquímica plasmática que incluya enzimas hepáticas, albúmina, LDH, iones, urea y creatinina.
  - Sistemático de orina y cultivo.
  - Hemocultivo.
  - Radiografía de tórax.
  - Mantoux.
  - Ecografía de abdomen.
  - Serología de VIH, citomegalovirus, VEB y Toxoplasma. Según contexto epidemiológico ampliar a sífilis, virus de hepatitis A, B y C, Brucella, Bartonella, Coxiella, tularemia, Leishmania, Salmonella. Si viaje zona endémica: malaria.
- Si no se llega al diagnóstico tras pruebas iniciales
  - Repetir estudio basal.
  - Según contexto epidemiológico ampliar serologías (Leptospira, Rickettsia, ...).
  - Si molestias gastrointestinales: sangre oculta en heces y prueba imagen.
  - Valorar posibilidad de enfermedad Kawasaki.
  - Valorar posibilidad de EII.
  - Sospecha endocarditis: ecocardiografía y hemocultivos.
  - Molestias óseas y/o articulares: prueba de imagen.
  - >5 años de edad e historia familiar enfermedad reumatológica: autoinmunidad (anticuerpos antinucleares, antiDNA, factor reumatoide) y lámpara de hendidura.
  - Citopenias: aspirado de médula ósea.
  - Adenopatías periféricas: biopsia y anatomía patológica.
  - Infecciones recurrente: inmunoglobulinas.
  - Fiebre recurrente o episódica: inmunoglobulina D, estudios genéticos de fiebres periódicas (neutropenia cíclica, FMF, síndrome hiperinmunoglobulinemia D, TRAPS).
  - PET-TAC: indicado en pacientes en los que no se ha obtenido un diagnóstico pese a una evaluación inicial exhaustiva. Permite captar focos anatómicos de mayor actividad metabólica detectando así infecciones ocultas como osteomielitis, neoplasias o cualquier foco inflamatorio.

#### **4. CRITERIOS DE INGRESO**

Muchos autores consideran que el estudio inicial de la FOD puede realizarse de forma ambulatoria. Sin embargo, en determinadas situaciones el ingreso es necesario: mal aspecto, deterioro clínico, sospecha de abuso (Munchausen por poderes), necesidad de observación controlada y/o necesidad de estudios que se coordinan mejor desde el ingreso.

#### **5. TRATAMIENTO**

Se suspenderán fármacos y debe evitarse la antibioterapia empírica excepto si hay un deterioro clínico significativo o enfermedad crónica con alto riesgo de infección bacteriana (malnutrición grave, anemia falciforme, inmunodeficiencia...). El tratamiento antiinflamatorio está indicado si se sospecha AIJ y el tratamiento con gammaglobulina si sospechamos enfermedad de Kawasaki.

### **BIBLIOGRAFÍA**

- Castilla Sanz A, Méndez Echevarría A. Síndrome febril prolongado. Fiebre de origen desconocido. Manual de diagnóstico y terapéutica en pediatría. 6ª ed. Editorial médica panamericana. Madrid, 2018.
- Chow A, Robinson JL. Fever of unknown origin in children: a systematic review. *World J Pediatr* 2011; 7: 5-10
- Méndez A, Velázquez R. Fiebre de origen desconocido. *An Pediatr Contin* 2009; 7(4):205-13.
- Palazzi DL. Fever of unknown origin in children: evaluation. *Up to Date*, 2019.
- Palazzi DL. Fever of unknown origin in children: etiology. *Up to Date*, 2019
- Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report of 100 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1961; 40:1-30.