



Fiebre de origen desconocido

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

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

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



Resumen

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

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

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

Abstract

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

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

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

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

Palabras clave: Fiebre de origen desconocido; Fiebre prolongada.

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

OBJETIVOS

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

Introducción

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Definición

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

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

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

Siendo consecuentes con la definición usada previamente en otras publi-

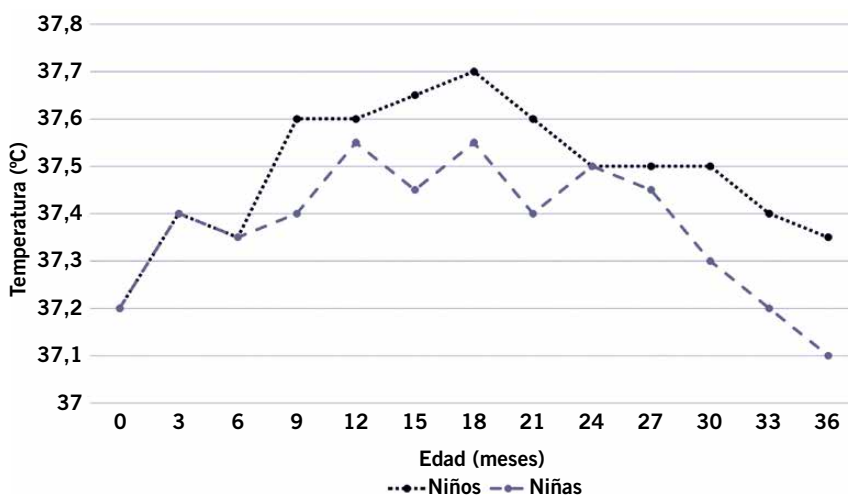


Figura 1. Valores de normalidad de temperatura rectal media para niños y niñas hasta 36 meses. Adaptado de: Manthiram K, Edwards KM, Long SS. Prolonged, Recurrent, and Periodic Fever Syndromes. En: Long SS, Prober CG, Fischer M, Kimberlin DW. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases.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

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

Etiología

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

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

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

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

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

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

(Continúa)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Causas infecciosas (Tabla II)

Bacterianas

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

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

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

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

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

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

Víricas

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

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

Parasitarias

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

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

Fúngicas

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

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

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

Causas no infecciosas (Tabla III)

Enfermedades reumatológicas

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

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

Enfermedades malignas

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

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

Miscelánea

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Diagnóstico

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

Anamnesis

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

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

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

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

Exploración física

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

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

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

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

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

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

Pruebas complementarias

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Criterios de ingreso

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

Tratamiento

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

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

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

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

Pronóstico

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

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

Conclusiones

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

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

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

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

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

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

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

Función del pediatra de Atención Primaria

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

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

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

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

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

Conflicto de intereses

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

Bibliografía

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

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

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

Bibliografía recomendada

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

Caso clínico

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

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

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

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

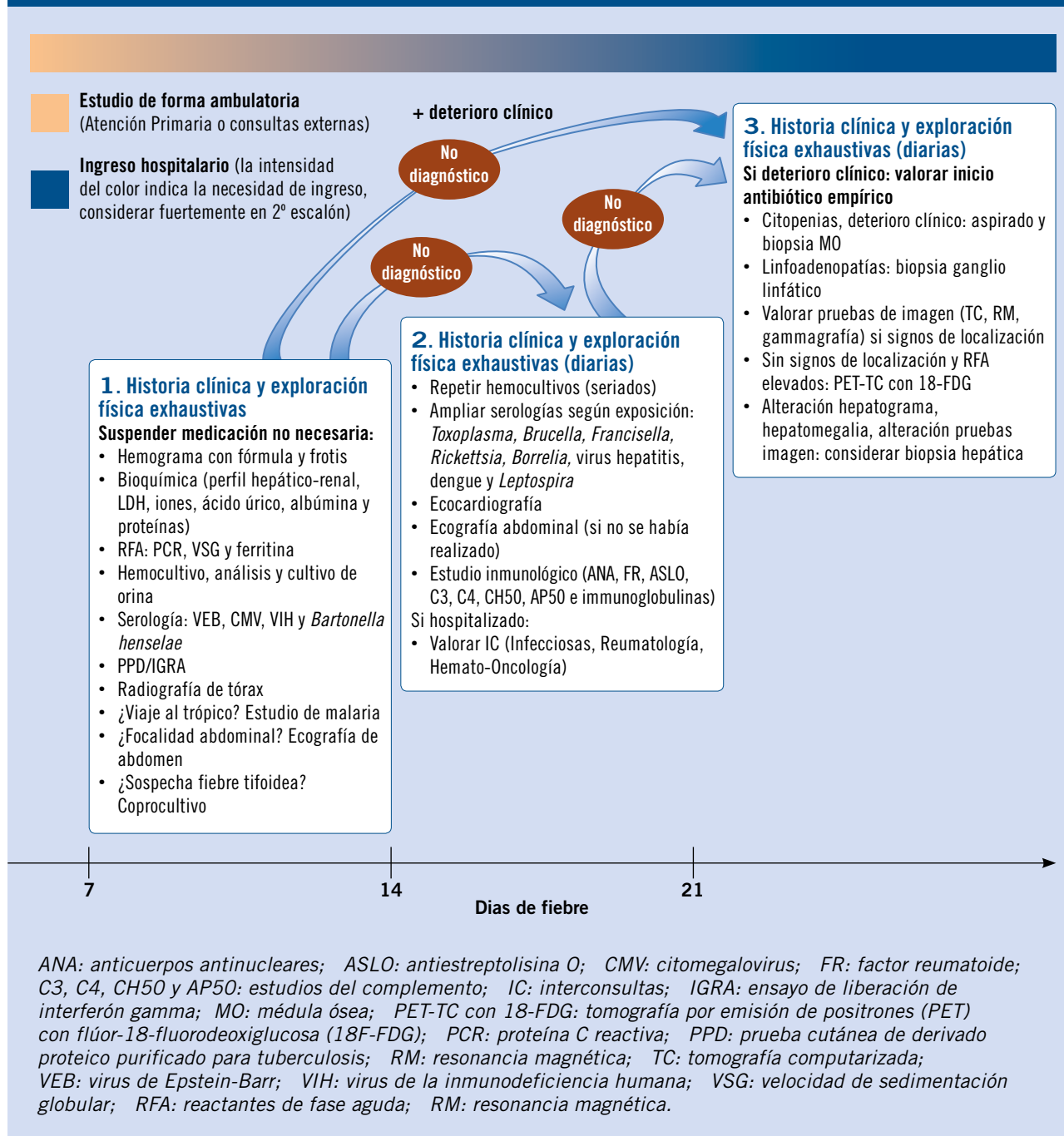
no se auscultan soplos; abdomen blando con leve dolor a la palpación en ambos hipocondrios, palpándose una leve hepato y esplenomegalia, ambas de unos 2 cm por debajo del reborde costal.

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

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

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

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



Cuestionario de Acreditación

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



Cuestionario de Acreditación

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

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

Fiebre de origen desconocido

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Caso clínico

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

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

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



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



Cuestionario de Acreditación

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

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