

# Síndrome febril prolongado y fiebre de origen desconocido

Irene Rivero Calle<sup>(1)</sup>, Ana Isabel Dacosta<sup>(1)</sup>, Eloisa Cervantes Hernández<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Servicio de Pediatría. Sección de Pediatría Clínica, Infectológica y Traslacional. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela.

<sup>(2)</sup>Servicio de Pediatría. Sección de Infectología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Murcia.

Rivero Calle I, Dacosta AI, Cervantes Hernández E. Síndrome febril prolongado y fiebre de origen desconocido. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;2:347-368.



## RESUMEN

La fiebre de origen desconocido (FOD) se define como: temperatura mayor de 38 °C durante un periodo superior a ocho días, cuya causa no ha podido ser determinada tras haber realizado una anamnesis, exploración física y exámenes complementarios iniciales. La causa más frecuente de FOD en niños son las infecciones, seguidas en menor frecuencia de las enfermedades autoinmunes y neoplasias. Un porcentaje variable queda sin diagnosticar. En la mayoría de casos, corresponde a una entidad benigna y autolimitada.

Para el diagnóstico es fundamental realizar una anamnesis y exploración física detalladas y solicitar las exploraciones complementarias siguiendo un enfoque sistemático guiado por los hallazgos clínicos. Entre las pruebas complementarias de primer nivel se encuentran la analítica de sangre con proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular, el hemocultivo, el análisis y cultivo de orina, las serologías dirigidas, el Mantoux y la radiografía de tórax. Las pruebas de segundo nivel deberán individualizarse en cada caso e incluyen pruebas de imagen (ecografía/tomografía computarizada), pruebas microbiológicas ampliadas y estudios anatomopatológicos e inmunológicos. No está indicado el inicio de antibioterapia empírica o terapia antiinflamatoria de forma rutinaria.

**Palabras clave:** fiebre de origen desconocido; infecciones; enfermedades autoinmunes; neoplasias; tuberculosis; VEB; citomegalovirus; leishmaniasis visceral.

## PROLONGED FEBRILE SYNDROME AND FEVER OF UNKNOWN ORIGIN

### ABSTRACT

Fever of unknown origin (FUO) is defined as: temperature greater than 38 °C for a period over eight days whose etiology cannot be determined after performing a clinical history, physical examination and first line complementary tests. The most common cause of FUO in children are infections, followed less frequently by autoimmune diseases and malignancies. A variable percentage remains undiagnosed. In most cases FUO corresponds to a benign and self-limited disease.

The key to diagnose these patients is to perform a detailed anamnesis and physical examination, and to request complementary tests following a systematic approach guided by clinical findings. First stage tests include blood lab work with C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate, blood culture, urine analysis and culture, directed serologies, tuberculin skin test and chest X-ray. Second stage tests should be individualized and include imaging (ultrasound/computed tomography), extended microbiological work, pathology and immune tests. The empirical use of antibiotics or anti-inflammatories is not generally recommended.

**Key words:** fever of unknown origin; infections; autoimmune diseases; malignancies; tuberculosis; EBV; cytomegalovirus; visceral leishmaniasis.

### 1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, todavía encontramos escasa literatura científica respecto a la fiebre de origen desconocido (FOD) en niños, por lo que la incidencia y la prevalencia de la FOD pediátrica siguen sin estar claras<sup>1,2</sup>. Desafortunadamente, las series pediátricas publicadas utilizan distintos criterios de definición de la FOD y son realizadas en contextos epidemiológicos distintos, lo cual dificulta la obtención de conclusiones<sup>2</sup>. No obstante, a diferencia de lo que ocurre en la edad adulta, la FOD en la edad pediátrica es una entidad frecuentemente benigna y producida por enfermedades comunes, pero que genera gran alarma en los pacientes y sus familias.

Las causas de FOD a menudo tienen una colección de superposición de síntomas y curso

insidioso de la enfermedad; por lo que es útil el principio general de que “las manifestaciones raras de enfermedades comunes son más frecuentes que las manifestaciones comunes de enfermedades raras”.

La evaluación general varía según la presentación del paciente, la ubicación geográfica, los síntomas asociados, las exposiciones ambientales, la experiencia del médico y las pruebas complementarias disponibles<sup>1</sup>. El enfoque diagnóstico debe dirigirse a descartar enfermedades prevalentes en el medio, ser sistemático y estar basado en una historia clínica y una exploración física minuciosas y reiteradas<sup>3</sup>. Las pruebas diagnósticas deben estar dirigidas por los hallazgos clínicos más que por protocolo. Cabe destacar que el pronóstico a largo plazo de los pacientes no diagnosticados es hacia la curación sin secuelas<sup>3,4</sup>.

## 2. DEFINICIONES

No existe un consenso internacional en Pediatría sobre qué valor de temperatura debe ser considerado como fiebre. Para esta guía de práctica clínica se emplearán las siguientes definiciones<sup>5,6</sup>:

- **Fiebre:** elevación anormal de la temperatura corporal que surge como respuesta a un estímulo biológico y que está regulada por el sistema nervioso central (SNC). En pacientes sin una patología que afecte a la termorregulación, se considera aquella que supera los 38 °C.
- **Fiebre de origen desconocido:** paciente con temperatura mayor a 38 °C durante un periodo superior a ocho días cuya causa no ha podido ser determinada tras haber realizado una exploración física, anamnesis y exámenes complementarios iniciales.
- **Enfermedad prolongada con fiebre:** fiebre que tiene lugar durante una enfermedad y que se prolonga más de lo esperado para el diagnóstico clínico. Suele surgir en el contexto de infecciones virales autolimitadas, en las que el curso es más prolongado de lo habitual, y los síntomas asociados suelen ser leves o inespecíficos, pero motivan la no incorporación del niño a sus actividades habituales<sup>2</sup>.

## 3. ETIOLOGÍA

La mayoría de los niños que consultan por FOD padecen enfermedades comunes y leves que acaban autolimitándose<sup>3,4</sup>.

Las causas de la FOD clásicamente se han clasificado en enfermedades infecciosas, conectivopatías, neoplasias y miscelánea, agrupándose en este último grupo entidades de diversos orígenes y/o etiopatogenia desconocida.

Las primeras publicaciones sobre el origen de la FOD en niños, iniciadas en la década de los 60, identificaron como causa principal las enfermedades infecciosas, seguidas de las enfermedades autoinmunes o conectivopatías y, en último lugar, las enfermedades malignas. Una miscelánea de causas y el porcentaje de casos que queda sin causa identificable ocupan un lugar variable en función de la serie analizada. Esta distribución se ha observado tanto en países desarrollados como en países de menos recursos y se ha mantenido constante con el paso del tiempo<sup>4,7</sup>. El porcentaje de casos que queda sin diagnosticar es el único grupo que muestra un aumento significativo en los estudios más recientes, postulándose su posible relación con la mayor disponibilidad de pruebas diagnósticas que permiten descartar con firmeza las principales causas.

Las entidades específicas que pueden cursar como FOD en niños se muestran en la **Tabla 1**. Este listado recoge las causas descritas desde que se iniciaron los primeros estudios y muestra en primer lugar las entidades objetivadas en estudios recientes en países con recursos similares<sup>1,7,8</sup>, puesto que no existe ninguna serie publicada en España desde 1994.

Por último, es importante reflejar que la edad y la duración de la FOD son claves en la orientación etiológica: a mayor edad del niño y cuanto más prolongada es la duración de la FOD, más probables son las etiologías inflamatoria y tumoral<sup>9</sup>.

**Tabla 1.** Etiología de la fiebre de origen desconocido (FOD) en niños<sup>1,3,4,7,8,10</sup>

1. Infecciones		
<b>Bacterianas</b>		<b>Víricas</b>
Infecciones urinarias/pielonefritis	Neumonía/absceso pulmonar	VEB/CMV
Infecciones osteoarticulares	Abscesos intraabdominales	Virus respiratorios:
Endocarditis	Sinusitis	Adenovirus
Bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i>	Tuberculosis	Influenza/Parainfluenza
Bartonelosis	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Metapneumovirus
Colitis por <i>Clostridium difficile</i>	Fiebre tifoidea	Enterovirus
		Estomatitis herpética
Brucelosis	Enfermedad de Lyme	Parvovirus b19
Fiebre Q	Ehrlichiosis	Hepatitis A
Psitacosis	Rickettsiosis	VIH
Leptospirosis	Tularemia	
<b>Parasitarias</b>		<b>Fúngicas</b>
Leishmaniasis visceral	Toxoplasmosis	*Histoplasmosis
Larva <i>migrans</i> visceral ( <i>Toxocara</i> )	Absceso amebiano	Blastomicosis
*Malaria		*Coccidiomicosis
2. Autoinmunes o inmunomediadas		3. Neoplasias
Artritis idiopática juvenil	Enfermedad de Kawasaki	<b>Malignas</b>
Lupus eritematoso sistémico	Enfermedad inflamatoria intestinal	Leucemias y linfomas
Enfermedad de Behcet	Sarcoidosis	Neuroblastoma
Enfermedad mixta del tejido conectivo	Osteomielitis multifocal recurrente	Hepatocarcinoma
Dermatomiositis	Fiebre reumática	Mixoma auricular
Panarteritis nodosa	Síndromes autoinflamatorios	Tumor de Wilms
<b>4. Miscelánea</b>		<b>No malignas</b>
Fiebre medicamentosa	Disautonomía familiar	Síndromes hemofagocíticos
Fiebre de origen central	Displasia ectodérmica	Histiocitosis de Langerhans
Fiebre facticia	Hipertiroidismo	Síndrome linfoproliferativo autoinmune
Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto	Diabetes insípida	
Meningitis aséptica	Hiperostosis cortical infantil	

\*A valorar si historia de viaje. **VEB:** virus Epstein-Barr; **CMV:** citomegalovirus; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana.

### 3.1. Infecciones

Las enfermedades infecciosas constituyen la primera causa de FOD en niños en todos los grupos de edad y suponen, aproximadamente, el 50-60% de las causas identificadas. Cuanto menor es el niño, mayor probabilidad de que

el origen sea infeccioso, especialmente en los menores de un año, en los que la etiología inflamatoria y neoplásica es rara<sup>9</sup>.

Las causas varían según el medio y la procedencia geográfica. En países desarrollados predominan las infecciones víricas, sobre

todo por virus Epstein-Barr (VEB) y citomegalovirus (CMV)<sup>6</sup>, mientras que en países en vías de desarrollo son más frecuentes las infecciones bacterianas y la tuberculosis<sup>2</sup>. Cabe destacar, por su frecuencia y/o gravedad, las siguientes:

- **Infección por VEB/CMV:** algunas series sitúan la infección por VEB como la principal infección responsable de FOD en niños inmunocompetentes. La infección por CMV es más común en niños de < 3-5 años. Ambas pueden presentarse como FOD en ausencia del conjunto de síntomas típicos del síndrome mononucleósico, así como con citopenias en sangre periférica (especialmente, neutropenia y trombopenia)<sup>3</sup>.
- **Infección por VIH:** es fundamental descartarla en adolescentes con FOD o síndrome mononucleósico, así como en niños con FOD nacidos en otros países<sup>10</sup>.
- **Infecciones bacterianas localizadas:** cuando cursan como FOD, en ausencia de signos clínicos localizadores, lo hacen como una presentación inusual o en pacientes en los que son difíciles de identificar<sup>10</sup> (lactantes, pacientes con encefalopatía moderada o con autismo):
  - La **infección del tracto urinario** es una causa frecuente de FOD, por lo que su diagnóstico debe perseguirse siempre.
  - La **neumonía y sus formas complicadas** son una causa frecuente de FOD en países en vías de desarrollo y menos habitual en nuestro medio debido a la realización de radiografía de tórax precozmente en su estudio.
- Los **abscesos intraabdominales** pueden presentarse como FOD en ausencia de focalidad abdominal inicial, aunque es común un dolor vago a la exploración. La ecografía abdominal puede ser normal, por lo que no descarta de forma absoluta. Se requiere un alto grado de sospecha, especialmente si existe antecedente de cirugía abdominal reciente.
- En las **infecciones osteoarticulares**, la FOD es más común en el niño pequeño con afectación de pelvis, huesos planos y pequeños. La discitis afecta con mayor frecuencia a lactantes y es característico el rechazo de la sedestación, con marcha anómala y/o incapacidad para la deambulación.
- La **endocarditis** es una causa infrecuente de FOD en niños, pero dada su gravedad debe sopesarse siempre, especialmente en niños con cardiopatía congénita.
- La **sinusitis** es una causa excepcional de FOD en la práctica clínica en ausencia de otros signos asociados (descarga mucofaríngea con halitosis y cefalea).
- La **enfermedad por arañazo de gato** (bartonelosis) puede presentarse como FOD sin adenopatías. En este contexto, es frecuente que asocie hepatoesplenomegalia con lesiones hipoecoicas<sup>3</sup>.
- La **tuberculosis** puede presentarse como FOD, especialmente en casos de diseminación miliar y formas extrapulmonares. En caso de diseminación miliar, el diagnóstico puede ser complicado. El Mantoux puede ser negativo hasta en un 50% y la confir-

mación microbiológica es poco frecuente. La tomografía computarizada (TC) torácica tiene mayor sensibilidad que la radiografía para demostrar patrón mliar<sup>2</sup>.

- La **leishmaniasis visceral** continúa siendo una causa frecuente de FOD en nuestro medio y en otros países de la cuenca mediterránea. Se debe considerar si existen citopenias y hepatoesplenomegalia, especialmente en lactantes y pacientes con inmunodepresión celular<sup>3</sup>.
- Las **infecciones relacionadas con viajes internacionales** deben incluirse en el diagnóstico diferencial en caso de detectar dicho antecedente en la anamnesis. La mayoría de infecciones relacionadas con el trópico tienen periodos de incubación inferiores a un mes, por lo que el antecedente de viaje cobrará especial relevancia cuando el regreso haya acontecido en las **últimas 4-6 semanas**. No obstante, deben considerarse en el diagnóstico diferencial las enfermedades propias de los países visitados en los últimos 12 meses<sup>11</sup>:
  - En este grupo destaca la **malaria**, por no estar incluida en el depistaje rutinario de FOD en nuestro medio. Debe considerarse en todo niño con fiebre y antecedente de regreso de zona endémica en los 30 días previos, especialmente si procede de África subsahariana.
  - Otras entidades a considerar como causa de FOD si existen antecedentes de viaje son: fiebre tifoidea, tuberculosis, leishmaniasis visceral, brucelosis, leptospirosis, hepatitis A, rickettsiosis, esquistosomiasis aguda o absceso hepático amebiano.

### 3.1.1. Zoonosis

Se denominan zoonosis a las infecciones transmisibles entre los animales y las personas de forma natural. Se distinguen zoonosis alimentarias (asociadas al consumo de alimentos contaminados) y no alimentarias (por contacto con animales y/o a través de vectores como mosquitos o garrapatas).

Algunas zoonosis pueden cursar como FOD<sup>9</sup> (Tabla 2), por lo que en la anamnesis debemos indagar siempre sobre contacto con animales.

A continuación, se describen algunos signos y síntomas guía de algunas de estas enfermedades<sup>3</sup>:

- **Enfermedad de Lyme:** eritema migratorio (previo a la fiebre). Meningitis linfocitaria,

**Tabla 2.** Zoonosis a considerar en caso de fiebre de origen desconocido (FOD) y contacto con animales

Tipo de animal o vector	Infecciones asociadas
Gatos	<i>Bartonella henselae</i> , enfermedad de Lyme ( <i>Borrelia burgdorferi</i> ), toxoplasmosis
Perros	<i>Bartonella henselae</i> (cachorros), Lyme, leishmaniasis, tularemia
Conejos	Salmonelosis, tularemia
Roedores	Tularemia, <i>Salmonella</i> (hámster), leptospirosis
Reptiles, tortugas	Salmonelosis
Pájaros	<i>Chlamydia psittaci</i> , criptococosis
Ovejas, cabras	Brucelosis, fiebre Q ( <i>Coxiella burnetii</i> ), tularemia
Garrapatas	<i>Ixodes ricinus</i> : Lyme, ehrlichiosis, babesiosis* y anaplasmosis* <i>Rhipicephalus</i> : fiebre botonosa mediterránea <i>Dermacentor</i> : tularemia* (rara por picadura) <i>Hyalomma</i> : fiebre de Crimea-Congo*

\*Poco frecuentes.

neuritis de pares craneales (especialmente, parálisis facial periférica).

- **Fiebre botonosa mediterránea** (*Rickettsia conorii*): fiebre elevada, exantema maculopapular que afecta palmas y plantas (3.<sup>er</sup>-5.<sup>o</sup> día), 75% mancha negra (escara necrótica con halo eritematoso).
- **Fiebre Q**: fiebre prolongada con aumento de transaminasas. Posible síndrome hemofagocítico secundario y fenómenos autoinmunes.
- **Tularemia**: adenopatías regionales dolorosas que pueden supurar, con posible pápula eritematosa dolorosa en la puerta de entrada. Puede cursar como sepsis.
- **Leptospirosis**: hiperemia conjuntival, cefalea y mialgias. Posible meningitis linfocitaria.
- **Brucelosis**: fiebre vespertina, sudoración nocturna profusa, artralgias, hepatoesplenomegalia.
- **Babebiosis**: fiebre con escalofríos, aumento de transaminasas, trombopenia y leucopenia ictericia y hepatoesplenomegalia (similar a la malaria).
- **Ehrlichiosis**: aumento de transaminasas, trombopenia y leucopenia; ocasionalmente, hepatoesplenomegalia y exantema (30%). Posible síndrome hemofagocítico secundario.

### 3.2. Enfermedades autoinmunes o inmunomediadas

Es el segundo grupo en frecuencia como causa de FOD en el niño, especialmente a mayor edad y duración de la fiebre, así como

en presencia de elevación persistente de marcadores inflamatorios (proteína C reactiva [PCR], velocidad de sedimentación globular [VSG], ferritina, leucocitosis, trombocitosis y anemia) tras exclusión de causas infecciosas bacterianas.

La **artritis idiopática juvenil en su forma sistémica**, denominada también enfermedad de Still, es la principal enfermedad autoinflamatoria causante de FOD en niños, seguida del **lupus eritematoso sistémico** (LES)<sup>3,4</sup>. En ambas entidades el diagnóstico es clínico y es precisa la exclusión de otras causas potenciales.

La artritis idiopática juvenil (AIJ) no consiste en una única enfermedad, sino que es un término paraguas que engloba todas las formas de artritis inflamatoria crónica en edad pediátrica. Dentro de la AIJ, cabe destacar la forma denominada **artritis sistémica (AIJs)**, por su posible presentación inicial como FOD. El componente sistémico puede ser la única manifestación en los primeros meses, en ausencia de artritis, por lo que debemos sopesar esta entidad ante fiebre prolongada y la presencia de otros criterios clínicos expuestos en la **Tabla 3**. Suele asociar importante elevación de marcadores inflamatorios (ferritina muy elevada y VSG > 60 mm/h)<sup>10</sup>.

El LES debuta en la infancia en un 20% de los casos y es infrecuente antes de los cinco años. Los pacientes pediátricos con LES se caracterizan por un grado de actividad alta, afectación renal frecuente y grave y manifestaciones neuropsiquiátricas frecuentes. En las fases iniciales pueden predominar manifestaciones sistémicas inespecíficas como la fiebre. Su diagnóstico supone un reto dada su gran variabilidad clínica y analítica y la ausencia de una única

**Tabla 3.** Criterios diagnósticos de la artritis idiopática juvenil en su forma sistémica (AIJs)

- **Artritis** en 1 o más articulaciones + **Fiebre diaria  $\geq 2$  semanas** de evolución (coincidente o previa a la artritis)
- **Al menos 1** de los siguientes:
  1. Exantema eritematoso evanescente
  2. Adenopatías
  3. Hepato- o esplenomegalia
  4. Serositis

International League for Associations of Rheumatology; 2001<sup>12</sup>.

prueba diagnóstica. Los criterios más utilizados actualmente para el diagnóstico se muestran en la **Tabla 4**.

Otras enfermedades que se deben considerar por su frecuencia y/o potencial gravedad son:

- La **enfermedad de Kawasaki (EK)**, especialmente en lactantes, en los cuales se

presenta con mayor frecuencia con formas incompletas que conllevan un retraso diagnóstico, unido al mayor riesgo de aneurismas coronarios a esta edad. Los criterios diagnósticos para EK completa se muestran en la **Tabla 5**. Para evitar sobrediagnosticar la EK, debemos tener en cuenta los signos clínicos que no orientan a esta: conjuntivitis o faringitis exudativa, exantema vesicular/buloso/petequial o costroso, úlceras orales, adenopatías generalizadas, esplenomegalia, leucopenia con linfocitosis y VSG/PCR y plaquetas normales después del séptimo día de enfermedad.

Debe considerarse el diagnóstico de EK incompleta o atípica en los casos de FOD con elevación de marcadores inflamatorios que hayan presentado criterios clínicos compatibles durante la evolución (aunque no estén presentes al momento de la evalua-

**Tabla 4.** Diagnóstico de LES. Criterios de clasificación SLICC 2012

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia de <b>4 criterios</b> (al menos 1 clínico y 1 inmunológico) o</li> <li>• <b>Nefritis lúpica</b> demostrada mediante biopsia en presencia de <b>ANA o de anti-DNAs</b></li> </ul>	
A. Criterios clínicos	B. Criterios inmunológicos
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lupus cutáneo agudo o subagudo (<i>rash</i> lúpico malar o fotosensible, etc.)</li> <li>2. Lupus cutáneo crónico (<i>rash</i> discoide, etc.)</li> <li>3. Úlceras orales/nasales</li> <li>4. Alopecia no cicatricial (adelgazamiento difuso o fragilidad capilar)</li> <li>5. Artritis o artralgiás con rigidez matutina de &gt; 2 articulaciones</li> <li>6. Serositis (pleuritis/pericarditis)</li> <li>7. Nefropatía lúpica (proteinuria, cilindros hemáticos en orina)</li> <li>8. Afectación de SNC (convulsiones, psicosis, estado confusional agudo, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía periférica o craneal)</li> <li>9. Anemia hemolítica</li> <li>10. Leuco-linfopenia (leucocitos &lt; 4 000/mm<sup>3</sup> y linfocitos &lt; 1 000/mm<sup>3</sup>)</li> <li>11. Trombopenia &lt; 100 000/mm<sup>3</sup></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ANA +</li> <li>2. Anti-DNA +</li> <li>3. Anti-5m +</li> <li>4. Anticuerpos antifosfolípido positivos (anticoagulante lúpico, RPR luético falso positivo, anticuerpos anticardiolipina y/o antiB2glicoproteína1 medios/altos)</li> <li>5. Hipocomplementemia</li> <li>6. Test de Coombs directo +</li> </ol>

**LES:** lupus eritematoso sistémico; **SLICC:** Systemic Lupus International Collaborating Clinics; **ANA:** anticuerpos antinucleares; **SNC:** Sistema nervioso central; **RPR:** reagína plasmática rápida.

**Tabla 5.** Criterios diagnósticos para enfermedad de Kawasaki completa

<p>• <b>Fiebre 5 días + 4 criterios principales</b></p> <p>Con fiebre de menor duración (3-4 días), el diagnóstico podría realizarse en caso de presencia de <math>\geq 4</math> criterios principales, especialmente eritema/edema de manos y pies</p>
<p><b>Criterios principales</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alteración de labios (eritema, fisuras, sangrado) y/o mucosa oral (lengua aframbuesada, eritema faríngeo)</li> <li>2. Inyección conjuntival bulbar no supurativa (típicamente respeta limbo corneal)</li> <li>3. Exantema maculopapular, eritrodermia difusa. Posible urticariforme. Característico que se acentúe en región perineal con descamación precoz</li> <li>4. Eritema y edema de manos y pies en fase aguda. Descamación periungueal en fase subaguda</li> <li>5. Linfadenopatía cervical <math>\geq 1,5</math> cm de diámetro, generalmente unilateral</li> </ol>
<p><b>Criterios adicionales que apoyan el diagnóstico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevación de marcadores inflamatorios (PCR, VSG, PCT, leucocitosis con neutrofilia)</li> <li>• Hiponatremia, hipoalbuminemia, transaminasas elevadas y piuria estéril (<math>\geq 10</math> leucos/campo)</li> <li>• Trombocitosis en la segunda semana del inicio de la fiebre</li> </ul>

**PCR:** proteína C reactiva; **VSG:** velocidad de sedimentación globular; **PCT:** procalcitonina. Fuente: Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento. An Pediatr 2018.

ción) y/o hallazgos ecocardiográficos compatibles (Tabla 6). Los síntomas y signos más frecuentes en estas formas incompletas son la fiebre durante más de cinco días (97%) y el exantema (82%)<sup>3</sup>. Apoyan el diagnóstico la presencia de irritabilidad, un VSG muy elevado y/o la afectación pericárdica. Se recomienda reevaluación ecocardiográfica seriada mientras persista la FOD o si aparece descamación periungueal.

- La **enfermedad inflamatoria intestinal** puede presentarse también como FOD en ausencia de síntomas gastrointestinales o bien con síntomas sutiles y prolongados. Ante pérdida de peso, enlentecimiento en la curva de crecimiento, alteración en el hábito intestinal, anemia o elevación de reactantes de fase aguda persistente, debemos descartarla. Otros signos guía son la presencia de aftas orales, fístula rectal, eritema nodoso o artritis<sup>10</sup>.

- Por último, cabe mencionar los **síndromes autoinflamatorios**, caracterizados por episodios recurrentes o persistentes de inflamación multisistémica en los que no se evidencia etiología infecciosa, neoplásica

**Tabla 6.** Sospecha de enfermedad de Kawasaki incompleta

<p><b>A. Fiebre <math>\geq 5</math> días + 2 o 3 criterios principales o B. FOD</b></p> <p style="text-align: center;">+</p> <p style="text-align: center;">• PCR <math>\geq 3</math> mg/dl y VSG <math>\geq 40</math> mm/h</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p style="text-align: center;">• <math>\geq 3</math> criterios analíticos o ecocardiograma positivo</p>	
<b>Criterios analíticos</b>	
Anemia	Leucocitosis $\geq 15\ 000/\text{mm}^3$
Albúmina $\leq 3$ g/dl	Piuria estéril ( $\geq 10$ leucos/campo)
ALT elevada	Trombocitosis $\geq 450\ 000/\text{mm}^3$ tras el séptimo día de fiebre

**FOD:** fiebre de origen desconocido; **PCR:** proteína C reactiva; **VSG:** velocidad de sedimentación globular; **ALT:** alanina aminotransferasa. Fuente: Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento. An Pediatr 2018.

ni autoinmune. En función del patrón de fiebre, se clasifican en síndromes de fiebre periódica (la más frecuente, la fiebre mediterránea familiar, y también el PFAPA [acrónimo del inglés *periodic fever, adenopathy, pharyngitis and aphthous stomatitis*]) y enfermedades autoinflamatorias persistentes. Estas entidades se abordan en profundidad en otro documento específico.

### 3.3. Neoplasias

Las enfermedades malignas son el grupo menos frecuente de FOD en el niño. La presencia de alteraciones hematológicas, especialmente citopenias, y/o de dolores musculoesqueléticos mal definidos deben considerarse signos de alarma. El aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) y ácido úrico y la VSG muy elevada son otros posibles hallazgos<sup>3</sup>.

Las **leucemias agudas** y los **linfomas** son las neoplasias malignas más frecuentes (suponen el 80% de los casos), seguidas del **neuroblastoma**. Otros tumores que excepcionalmente cursan como FOD se muestran en la **Tabla 1**.

Los **síndromes de histiocitosis**, originados por la proliferación no maligna del sistema fagocítico-mononuclear deben incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes con datos de infiltración medular/ósea (citopenias, hepatoesplenomegalia, dolores y/o lesiones óseas). Destacan en la infancia la linfocitosis hemofagocítica (LHL) y la histiocitosis de células de Langerhans<sup>13</sup>.

La LHL, también denominada **síndrome hemofagocítico**, se origina por la proliferación incontrolada de linfocitos activados. Puede ser de origen primario (familiar o asociado a in-

munodeficiencia) y/o secundario a infecciones, enfermedades autoinmunes (en cuyo caso se denomina síndrome de activación macrofágica), neoplasias o tratamiento prolongado con inmunosupresores. La causa más frecuente de **LHL secundaria** son las infecciones y, en este sentido, se ha asociado a infecciones por **virus** (VEB, CMV, parvovirus, virus del herpes simple [VHS], virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]), **bacterias** (micobacterias, fiebre tifoidea, fiebre Q, brucelosis), **parásitos** (*Leishmania*) y hongos. El síndrome hemofagocítico puede manifestarse inicialmente como FOD y progresar rápidamente a enfermedad grave en ausencia de tratamiento adecuado. Las manifestaciones típicas para sospecharlo se muestran en la **Tabla 7**<sup>13</sup>.

**Tabla 7.** Criterios diagnósticos de LHL según el protocolo internacional LHL 2004

Requiere 1 de los 2 siguientes criterios:

1. **Diagnóstico molecular** consistente con HLH

2. Cuando se cumplan **5 criterios clínicos**:

- Fiebre  $\geq 38,5^{\circ}$
- Esplenomegalia
- Bicitopenia o pancitopenia (Hb  $< 9$  g/dl o  $< 12$  g/dl en neonatos, plaquetas  $< 100\ 000/\text{mm}^3$ , CAN  $< 1\ 000/\text{mm}^3$ )
- HiperTAG  $> 265$  mg/dl y/o hipofibrinogenemia  $< 150$  mg/dl
- Hiperferritinemia  $> 500$  ng/ml ( $> 10\ 000$  ng/ml muy sugestivo)
- Elevación del receptor soluble de la interleucina 2 (SIL-2R)  $> 2\ 400$  U/ml
- Disminución o ausencia de actividad citotóxica de las células *natural killer*
- Hemofagocitosis en médula ósea, ganglio o bazo

Otros datos que apoyan el diagnóstico de HLH

- Orientan a HLH primaria: síntomas neurológicos, adenopatías, ictericia, *rash* cutáneo, hepatopatía, hipoproteinemia, hiponatremia, pleocitosis y/o hiperproteinorraquia
- La ausencia de hemofagocitosis en médula ósea no excluye el diagnóstico

**LHL:** linfocitosis hemofagocítica.

La **histiocitosis de Langerhans** se caracteriza por la proliferación y acumulación de células dendríticas, sobre todo en piel y hueso. Puede presentarse con afectación multisistémica y manifestaciones generales que incluyen la fiebre. Debemos sospecharla ante FOD, especialmente en lactantes (pico de incidencia), en presencia de exantema eritematodescamativo similar al de la dermatitis seborreica, pancitopenia, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías y/o lesiones osteolíticas únicas o múltiples, principalmente en cráneo. Otras manifestaciones posibles son aumento de transaminasas, diarrea, diabetes insípida y exoftalmos. El diagnóstico implica la demostración de células de Langerhans en ganglios linfáticos u otros órganos<sup>3</sup>.

Por último, el **síndrome linfoproliferativo autoinmune** es un trastorno hereditario poco frecuente caracterizado por linfoproliferación no maligna y manifestaciones autoinmunes que puede presentarse desde la época del lactante. Debe sospecharse en presencia de adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia y citopenias de origen autoinmune. Analíticamente, se caracteriza por hipergammaglobulinemia, aumento de la vitamina B12 > 1 500 ng/l y aumento de los linfocitos T dobles negativos > 6%.

### 3.4. Miscelánea

Dentro de esta categoría, encontramos entidades de diversos orígenes que deben considerarse tras una aproximación diagnóstica inicial que haya descartado las causas más habituales de FOD. Entre ellas, destacan:

- La **fiebre medicamentosa**: es menos frecuente que en el adulto y debe considerarse en los pacientes que reciben alguna medicación. Aunque cualquier fármaco puede

ocasionarla, se ha descrito con mayor frecuencia asociada a antihistamínicos, neurolépticos, anticonvulsivantes y antibióticos (en particular, sulfamidas y betalactámicos a dosis altas y periodos prolongados)<sup>10</sup>.

- La **fiebre de origen central**: se debe a disfunción del SNC y ha de considerarse tras exclusión en niños con daño cerebral grave.
- La **fiebre facticia**: se define como la fiebre provocada o simulada por el paciente (síndrome de Munchausen) o por sus cuidadores (Munchausen por poderes). Es difícil de diagnosticar, aunque algunas posibles claves son: temperaturas altas sin aumento de calor en la piel o taquicardia, defervescencia de la fiebre sin sudoración, ausencia de malestar coincidente, mejoría del paciente cuando no está el cuidador, discrepancia en los registros de temperatura entre los padres y el personal sanitario, VSG y PCR normales. El patrón de la fiebre suele ser recurrente, con intervalos prolongados afebriles<sup>10</sup>.
- La **enfermedad de Kikuchi-Fujimoto**: su etiología es desconocida y se caracteriza por la presencia de fiebre con linfadenopatía cervical prominente y síntomas constitucionales, asociando en ocasiones exantema y artromialgias. Analíticamente, encontramos linfopenia y aumento de reactantes en el 60% de los casos. El diagnóstico se hace por biopsia de la adenopatía<sup>10</sup>.

## 4. APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

El enfoque diagnóstico debe dirigirse a descartar enfermedades prevalentes en el medio y realizarse de forma sistemática y escalonada.

## 4.1. Anamnesis

Una buena anamnesis es crucial para orientar qué pruebas se deben solicitar.

### 4.1.1. Enfermedad actual

La primera parte de la entrevista debe ir dirigida a conocer las características de la fiebre.

Es importante que la fiebre haya sido termometrada<sup>1</sup>; para ello, las vías más fiables son la rectal, la axilar o la bucal. Uno de los cuadros que frecuentemente se confunde con FOD es la “pseudo-FOD”<sup>1</sup>, que se define como episodios sucesivos de infecciones benignas de la infancia autolimitadas. Una buena anamnesis nos ayudará a identificarla. Debemos aclarar si ha existido un periodo en el que el paciente se haya encontrado afebril entre ambos episodios.

La siguiente parte de la anamnesis debe centrarse en los síntomas acompañantes<sup>6</sup> (Tabla 8).

### 4.1.2. Antecedentes personales

Dentro de los antecedentes, es importante discernir si el paciente ha tenido otros episodios febriles previos y si estos tienen un patrón periódico, lo que podría apuntar a una enfermedad autoinmune o autoinflamatoria. También si el paciente ha presentado previamente infecciones, especialmente si estas son muy frecuentes, poco habituales o requirieron la administración de antibioterapia intravenosa para su resolución, lo que podría indicar una inmunodeficiencia. Como en cualquier paciente pediátrico, preguntaremos por el estado de vacunación, enfermedades crónicas, ingresos

**Tabla 8.** Síntomas a investigar en la fiebre de origen desconocido (FOD)

Fiebre	Inicio, temperatura máxima, picos, patrón matutino/vespertino	
Síntomas acompañantes	Respiratorios	Tos, rinorrea, dolor de garganta
	Digestivos	Vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal
	Urinarios	Disuria, polaquiuria, dolor lumbar
	Cutáneos	Exantemas, enantemas
	Neurológicos	Cefalea, fotofobia, focalidad neurológica
	Locomotores	Mialgias, dolor óseo, dolor articular, rigidez, tumefacción o eritema articular
	Síntomas generales	Pérdida de peso, astenia, sudoración nocturna

y cirugías previas y alergias. Los antecedentes obstétricos y perinatales son especialmente relevantes en menores de tres meses.

Dado que la fiebre medicamentosa es una causa frecuente de FOD, es importante recoger toda la medicación que está recibiendo el paciente. Se debe preguntar específicamente por fármacos que el paciente no recibe por vía oral (cremas, inhaladores, etc.), ya que muchos no los mencionan, así como por productos homeopáticos o de herbolario, puesto que se han detectado casos de fiebre secundaria.

En adolescentes, indagaremos sobre el inicio de relaciones sexuales y conductas de riesgo.

Finalmente, en el paciente crónico complejo es importante recoger los dispositivos médicos que portan (catéteres, prótesis, dispositivos valvulares, etc.) y procedimientos recientes.

**Tabla 9.** Antecedentes familiares

Contactos infecciosos	Sintomatología similar en convivientes
	Contacto con personas con enfermedad infectocontagiosa
	Tuberculosis conocida en la familia o tosedores crónicos
Antecedentes de síndrome de fiebre periódica	Historia de fiebre periódica, faringoamigdalitis de repetición o amigdalectomía por cuadros infecciosos de repetición
Antecedentes de inmunodeficiencia	Historia de infecciones recurrentes, poco habituales o graves Fallecimiento en la infancia por enfermedad infecciosa especialmente en menores de 2 años
Consanguinidad	
Antecedentes de enfermedad oncohematológica y/o autoinmune	

#### 4.1.3. Antecedentes familiares

Debido a que los síndromes de fiebre periódica presentan un patrón familiar, hay que interrogar a la familia sobre la presencia de fiebre recurrente<sup>14</sup>. En la **Tabla 9** se muestran los principales datos a recoger.

#### 4.1.4. Antecedentes epidemiológicos

Una parte fundamental en la anamnesis de los pacientes con FOD son los antecedentes epidemiológicos. Hay que preguntar por el lugar de residencia y comprobar si es una zona rural o urbana. Debido a que las zoonosis son una causa frecuente de FOD, es importante hacer una entrevista sistemática sobre el contacto del paciente con animales:

- Mascotas en domicilio: los hábitos de vida y cuidados veterinarios de una mascota de-

terminarán la capacidad de contagio de una enfermedad. Cada vez son más frecuentes las mascotas exóticas, como reptiles, que pueden transmitir infecciones como salmonelosis<sup>17</sup>.

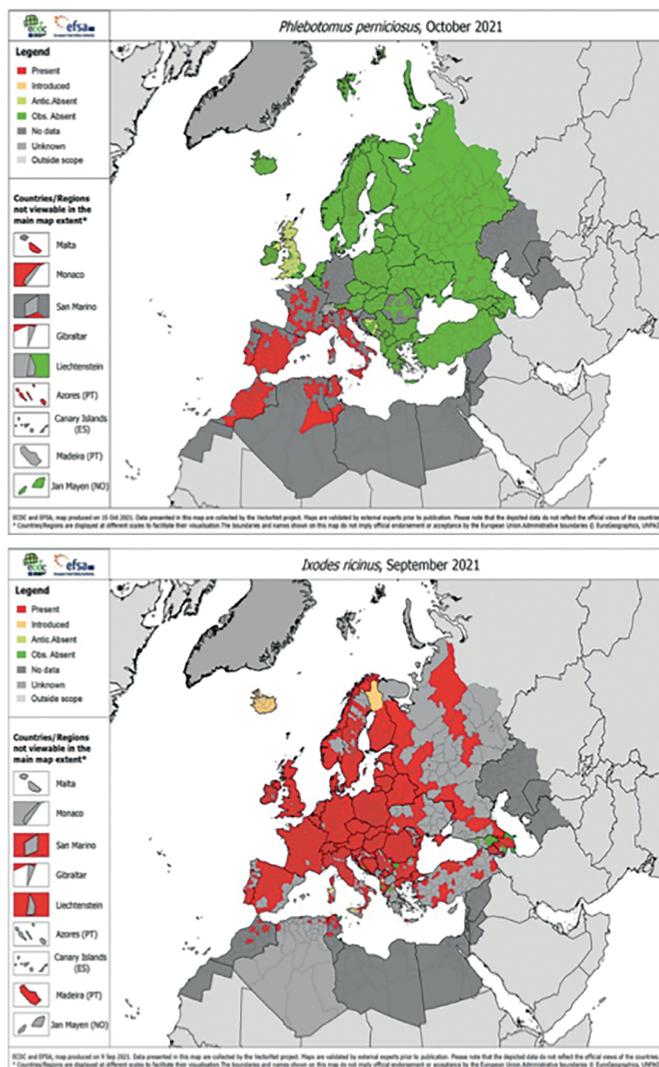
- Consumo de carne cruda, poco cocinada o sin controles sanitarios (matanza tradicional o de caza).
- Consumo de leche y derivados no pasteurizados.

A veces, los pacientes consumen agua no potabilizada obtenida de pozos o fuentes. Es especialmente importante detectar estos hábitos en pacientes con inmunosupresión, ya que algunas parasitosis intestinales como la criptosporidiosis pueden producir cuadros de FOD.

Finalmente, debe preguntarse por el antecedente de viajes recientes (4-6 semanas previas) tanto a regiones tropicales como nacionales. En España, tanto la leishmaniasis como la enfermedad de Lyme son zoonosis endémicas con una distribución geográfica específica en relación a la distribución de sus vectores (**Figuras 1 y 2**).

En cuanto a los viajes tropicales, debe preguntarse el motivo del viaje (existe un mayor riesgo en los viajes para visitar a amigos y familiares), el tipo de alojamiento (hotel o casa particular), la duración del viaje, si se realizó consulta de viajero previa y si ha recibido las vacunas recomendadas y realizado quimiopprofilaxis frente a malaria, los hábitos de alimentación (consumo de agua no potabilizada, comida local, etc.) y actividades de riesgo de parasitosis (estancia en zona selvática, caminar descalzo, baños en agua dulce, contacto con animales, etc.).

**Figuras 1 y 2.** Distribución de *Phlebotomus perniciosus* (vector de Leishmania) y de *Ixodes ricinus* (vector de *Borrelia burgdorferi*; enfermedad de Lyme) en España y Europa.



## 4.2. Exploración física

Se debe realizar una exploración sistemática. Asimismo, es importante que el paciente se desvista y sea examinado en busca de exantemas o cualquier otro signo cutáneo (heridas, picaduras e infecciones).

Posteriormente, debe realizarse una auscultación cardíaca en busca de soplos de nueva aparición y bradicardia. En la auscultación pulmonar se prestará especial atención a signos respiratorios como hipofonía, sibilantes o crepitantes.

Debe explorarse el abdomen en busca de visceromegalias y/o masas abdominales. Se realizará una palpación cuidadosa de la zona inguinal, axilar, infraclavicular/supraclavicular, cervical, preauricular/retroauricular y occipital en busca de adenopatías.

Se debe llevar a cabo una exploración cuidadosa a nivel otorrinolaringológico en busca de focos de la FOD, así como de lesiones guía. En la mucosa oral buscaremos presencia de aftas y/o caries.

Es muy relevante en estos casos la exploración oftálmica<sup>20</sup>, tanto la general llevada a cabo por el pediatra como una evaluación completa por parte del oftalmólogo.

A nivel locomotor, se deben buscar zonas dolorosas en huesos y se deben examinar las articulaciones buscando limitación, enrojecimiento o tumefacción, especialmente en lactantes y pacientes con limitaciones comunicativas que pueden dificultar la localización del dolor.

Finalmente, se deberá realizar una exploración neurológica completa en busca de meningismo o focalidad neurológica.

En la **Tabla 10** se detallan las enfermedades a valorar en función de los hallazgos en la exploración<sup>9</sup>.

## 5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Las exploraciones complementarias deben solicitarse en función de la causa más frecuente para la edad del paciente, la duración de la fiebre y los hallazgos extraídos de la anamnesis y la exploración física, lo que ha demostrado obtener el mayor rendimiento diagnóstico.

### 5.1. Primer nivel

Este tipo de pruebas se recomiendan en todos los pacientes con fiebre de origen desconocido. En la **Tabla 11** se detallan.

En el análisis de sangre se recomienda solicitar VSG o PCR, pero no hay evidencia de que solicitar las dos dé más información. Debería solicitarse siempre la misma en un mismo paciente para realizar un adecuado seguimiento<sup>20</sup>.

Es fundamental la obtención de hemocultivos seriados en todos los casos de FOD, siendo necesaria la extracción del volumen óptimo de sangre indicado por edad en las guías para asegurar la mayor rentabilidad diagnóstica. En niños  $\geq 40$  kg debemos usar frascos de hemocultivo de adultos (al menos una pareja) con un volumen de 5-10 ml por frasco.

En cuanto a las serologías, dentro de los estudios de primer nivel se deben solicitar en todos los pacientes serologías de VEB y CMV<sup>6</sup>. El resto de serologías se solicitarán de acuerdo a los datos obtenidos en la anamnesis. No deben solicitarse serologías en el estudio de primer nivel en pacientes en los que no haya una exposición de riesgo, ya que los resultados obtenidos pueden confundir en caso de falsos positivos. Por ejemplo, la serología de enfermedad de Lyme no está indicada en pacientes sin historia de mordedura de garrapata o síntomas compatibles.

Finalmente, dentro de las pruebas de imagen de primer nivel solo se recomienda la realización de una radiografía de tórax en todos los pacientes, aunque puede considerarse la realización de una ecografía abdominal<sup>6</sup>. El resumen de la aproximación inicial puede encontrarse en la **Tabla 11**.

**Tabla 10.** Enfermedades a valorar según hallazgos en la exploración física del niño con FOD

Piel	
Petequias	Endocarditis, bacteriemias, rickettsiosis, infección viral (parvovirus)
Exantema evanescente	AIJs
Exantema fijo	Enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Lyme, viriasis (VEB, adenovirus, parvovirus), erupciones medicamentosas
Cuello	
Adenopatías	Infecciones, síndromes linfoproliferativos, síndromes de histiocitosis
Orofaringe	
Úlceras/afatas orales	LES, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, vasculitis, síndrome PFAPA
Hiperemia faríngea con exudado	VEB, CMV, adenovirus
Hiperemia faríngea sin exudado	Virus respiratorios, tularemia, leptospirosis
Dolor dental, pérdida dental	Absceso apical dentario
Ocular	
Uveítis	AIJs, sarcoidosis, conectivopatías
Edema palpebral	VEB, dermatomiositis
Conjuntivitis	Palpebral: LES/VEB Bulbar: leptospirosis/enfermedad de Kawasaki Flictenular: tuberculosis
Fondo de ojo	Petequias, manchas de Roth: endocarditis Tuberculomas: tuberculosis miliar Coriorretinitis: toxoplasma Neurorretinitis: <i>Bartonella</i> Granulomas: parasitosis Vasculitis retiniana: vasculitis
Aparato locomotor	
Dolor, tumefacción o limitación articular	Artritis séptica, AIJs, conectivopatías
Dolor a la palpación ósea	Osteomielitis, leucemia (invasión de médula ósea)
Dolor a la palpación muscular	Miositis (infecciosa frente a inflamatoria), dermatomiositis, triquinosis
Tórax	
Soplos	Endocarditis
Crepitantes/taquipnea	Neumonía
Abdomen	
Esplenomegalia	Síndrome mononucleósico, <i>Leishmania</i> , linfoproliferación, AIJs, endocarditis, tuberculosis, brucelosis, bartonelosis sistémica
Dolor a la palpación	Absceso intraabdominal, pielonefritis

**FOD:** fiebre de origen desconocido; **VEB:** virus Epstein-Barr; **CMV:** citomegalovirus; **AIJs:** artritis idiopática juvenil de comienzo sistémico; **LES:** lupus eritematoso sistémico; **PFAPA:** *periodic fever, adenopathy, pharyngitis and aphthous stomatitis*.

**Tabla 11.** Pruebas de primer nivel

Estudios analíticos	Sangre	Hemograma Función hepática Función renal y electrolitos Albúmina, LDH, ácido úrico PCR o VSG Frotis de sangre periférica
	Orina	Elemental de orina
	Líquido cefalorraquídeo (si síntomas neurológicos)	Citoquímica
Estudios microbiológicos	Cultivos	Sangre, orina, (líquido cefalorraquídeo si se ha obtenido)
	Prueba de tuberculina	
	Serologías	CMV, VEB y otras serologías dependiendo de la anamnesis
	Estudio de malaria	Si viaje a zona endémica reciente
Pruebas de imagen	Radiografía de tórax	

**LDH:** lactato deshidrogenasa; **PCR:** proteína C reactiva; **VSG:** velocidad de sedimentación globular; **CMV:** citomegalovirus; **VEB:** virus de Epstein-Barr.

## 5.2. Segundo nivel

Tras finalizar los estudios de primer nivel sin identificar la causa de FOD, plantearíamos el ingreso del paciente para comprobar el patrón de fiebre y realizar determinados estudios más complejos. En la **Tabla 12** se presentan las exploraciones propuestas en la mayoría de protocolos de diagnóstico pediátrico que deben realizarse de forma escalonada y guiadas por los síntomas/signos guía y los hallazgos analíticos. En este punto, y durante el proceso diagnóstico, es preciso:

- **Rehistoriar y reexplorar al paciente a diario** para la búsqueda de nuevos hallazgos **y valorar repetir pruebas del primer nivel** (bioquímica, hemograma con morfología de sangre periférica, PCR y VSG).
- **Si el paciente toma fármacos y es posible retirarlos, deben suspenderse transitoriamente** (de forma progresiva) para descartar fiebre medicamentosa.

Las pruebas que implican una mayor irradiación o resultan invasivas para el paciente no deben plantearse de rutina, sino que quedarán reservadas para el último nivel en caso de imposibilidad para el diagnóstico y persistencia de la FOD. Rara vez son necesarias en Pediatría, a excepción del **examen de médula ósea**, que se debe plantear precozmente en el niño grave o con deterioro progresivo, así como en casos con citopenias y hepatoesplenomegalia sin diagnóstico aclarado en los primeros niveles, por su alta rentabilidad diagnóstica para algunas infecciones como la leishmaniasis, los procesos linfoproliferativos y el síndrome hemofagocítico tanto primario como secundario.

La PCR en médula ósea [MO] es la prueba de mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de leishmaniasis visceral. Otros métodos diagnósticos que podrían plantearse en niveles iniciales son: PCR en sangre periférica (menor sensibilidad que en MO, por lo que negativa no descarta) y detección de antígeno de *Leishmania* en orina (baja sensibilidad). La

Tabla 12. Pruebas diagnósticas de segundo y tercer nivel en el niño con FOD

Pruebas de segundo nivel
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ampliar estudio bioquímico: ferritina, triglicéridos y colesterol, coagulación, CK, catecolaminas en orina y hormonas tiroideas</li> <li>• Repetir hemocultivos</li> <li>• Serologías ampliadas según contexto epidemiológico (<i>Bartonella</i>, <i>Brucella</i>, <i>Coxiella</i>, VIH, <i>Toxoplasma</i>, <i>Borrelia</i>, tularemia)</li> <li>• Ecografía abdominal</li> <li>• Ecocardiografía</li> <li>• Calprotectina fecal</li> <li>• Estudios inmunológicos: inmunoglobulinas, complemento (C3-C4), ANA y anti-DNA, fr de poblaciones y vitB12*</li> <li>• Fondo de ojo: si cefalea, síntomas neurológicos, meningitis aséptica</li> <li>• Estudio de médula ósea (frotis, inmunofenotipo y PCR de <i>Leishmania</i>, parvovirus, virus herpes) à mayor rendimiento si leucocitosis o citopenias en sangre periférica</li> <li>• Otras pruebas de imagen dirigidas: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Gammagrafía ósea: dolor óseo mal localizado o en varias localizaciones o FOD persistente con elevación de marcadores inflamatorios</li> <li>– TAC abdominal: focalidad abdominal con ecografía abdominal normal, especialmente si abdomen agudo</li> </ul> </li> </ul>
Pruebas de tercer nivel
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsia ganglionar/hepática o esplénica (si adenitis o visceromegalias)</li> <li>• TAC con contraste craneal/de senos/toracoabdominal</li> <li>• FG-PET/TC</li> </ul>

\*Si sospecha de síndrome linfoproliferativo autoinmune. **FOD**: fiebre de origen desconocido; **CK**: creatina quinasa; **VIH**: virus de la inmunodeficiencia humana; **fr de poblaciones**: genética de poblaciones; **PCR**: proteína C reactiva; **TAC**: tomografía axial computarizada; **FDG-PET/TC**: tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada; **ANA**: anticuerpos antinucleares.

serología presenta grandes limitaciones, por lo que se desaconseja para el diagnóstico en fase aguda (resultado tardío, posible indeterminada en niños e inmunodeprimidos, no diferencia infección aguda de pasada).

La **gammagrafía ósea** es una técnica sensible para localizar osteomielitis, sacroileítis o espondilodiscitis, así como para descartar multifocalidad. Presenta menor sensibilidad en neonatos y lactantes pequeños y en bacterias muy virulentas. Debemos tener en cuenta que la especificidad puede variar en función del isótopo utilizado. El galio-67 y los leucocitos marcados son más específicos para detectar cuadro infeccioso activo, mientras que el tec-

necio-99 puede dar falsos positivos en otras enfermedades con hiperactividad osteoclástica (fracturas, tumores, infartos óseos o lesiones posquirúrgicas).

La **tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada (FDG-PET/TC)** es un estudio de imagen que permite detectar focos con mayor actividad metabólica (infección, inflamación, tumores, etc.) de forma precoz y precisa. Ha demostrado utilidad en el diagnóstico de FOD en el adulto y, progresivamente, disponemos de más datos en edad pediátrica<sup>22,23</sup>. Los estudios demuestran que la aportación del PET es mayor cuando los parámetros inflamatorios, como la VSG y la PCR,

están elevados<sup>23</sup>. Dado que supone una elevada dosis de radiación, su uso debe individualizarse y restringirse. En base a todo ello, se podría plantear su realización ante:

- FOD persistente sin diagnóstico tras exhaustiva evaluación inicial, especialmente si la PCR y la VSG están elevadas.
- FOD en estudio con alteración del estado general significativa, cuando sea necesario alcanzar un diagnóstico precoz<sup>3</sup>.

## 6. TRATAMIENTO

El manejo inicial de la FOD continúa siendo un área de debate. La FOD pediátrica a menudo se trata en exceso porque la mayoría de los casos son causados por una enfermedad benigna, autolimitada o subaguda. Además, la preocupación del médico de que se trate de una enfermedad grave o la presión de los padres pueden llevar a tratamientos empíricos antes de completar una evaluación detallada.

### 6.1. Retirada de medicación

El primer paso debe ser retirar cualquier fármaco que el niño esté tomando, incluidos los antipiréticos. La fiebre medicamentosa puede manifestarse en cualquier momento después de iniciar un medicamento, con una incidencia global de hasta un 5%<sup>1</sup>. Una vez que se suspende el fármaco, la fiebre generalmente cede en las siguientes 24 horas o dos vidas medias del fármaco, y se resuelve en un periodo de 72 a 96 horas. Si está tomando varios, la retirada se hace de uno en uno, para tratar de identificar el responsable<sup>1</sup>.

### 6.2. Antibioterapia empírica

En general, no deben emplearse antibióticos de forma empírica, ya que pueden alterar y retrasar el diagnóstico de causas infecciosas comunes como endocarditis, osteomielitis, infección del SNC o abscesos<sup>24</sup>. No obstante, es frecuente el uso empírico de tetraciclinas (por ejemplo, doxiciclina) o macrólidos para tratar presuntas infecciones bacterianas atípicas en ausencia de factores de riesgo o criterios clínicos para estas enfermedades<sup>1</sup>. Estos agentes tienen actividad contra algunas bacterias típicas y tienen efecto antiinflamatorio limitado, por lo que pueden retrasar las manifestaciones clínicas o alterar la evolución natural de causas alternativas de la FOD. Por ello, recomendamos el uso de estos agentes solo cuando hay una alta sospecha clínica y siempre después de obtener las pruebas microbiológicas específicas para la detección del patógeno. Solo se acepta el tratamiento empírico en caso de fuerte sospecha de tuberculosis miliar en un niño críticamente enfermo<sup>3</sup>. Ante alta sospecha de leishmaniasis en áreas de alta prevalencia, en aquellos centros sin disponibilidad para obtener resultado de PCR de forma precoz se podría valorar el inicio de anfotericina B liposomal tras la punción de médula ósea, especialmente en pacientes con desarrollo progresivo de síndrome hemofagocítico secundario.

### 6.3. Antiinflamatorios empíricos

La decisión de utilizar antiinflamatorios empíricos supone un reto. Los corticosteroides pueden desempeñar un papel importante para tratar determinadas causas de FOD, como la enfermedad autoinmune<sup>24</sup>. Sin embargo, no constituyen una urgencia en la mayoría de las enfermedades autoinmunes y el tratamiento

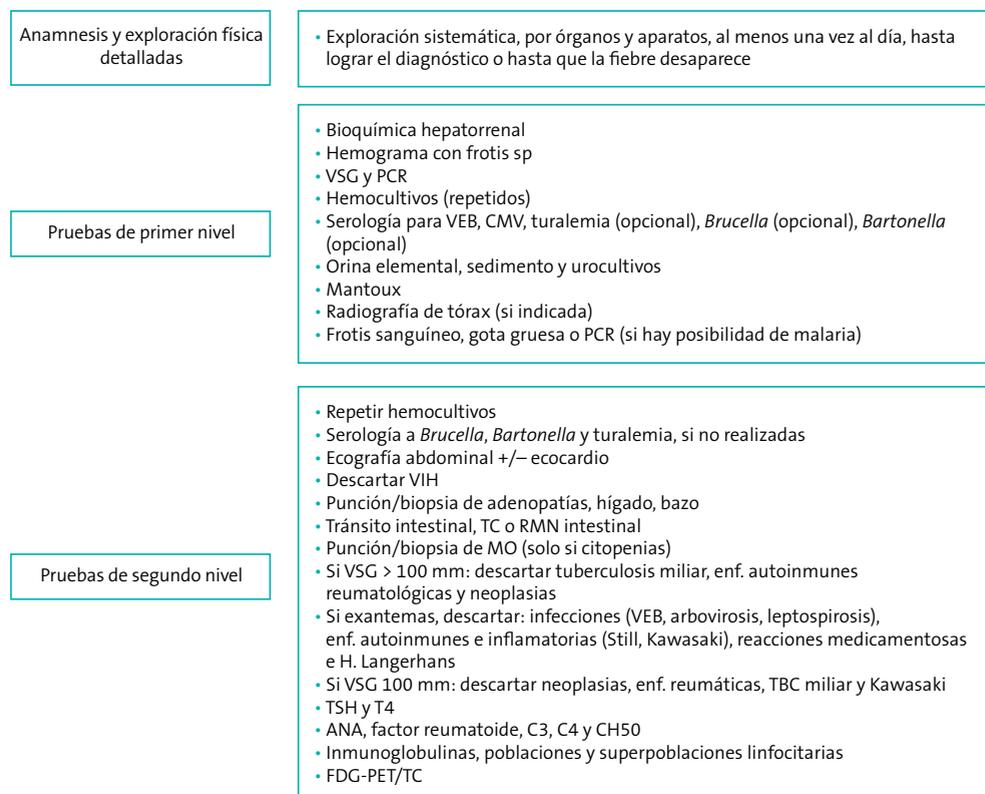
debería iniciarse tras la confirmación diagnóstica<sup>1</sup>. Además, los corticoides pueden afectar al sistema inmunitario, aumentar potencialmente el riesgo de adquirir una infección o empeorar una infección subyacente, y pueden enmascarar el diagnóstico de enfermedades oncológicas, infecciosas y enfermedades autoinmunes<sup>1</sup>. Por ello, recomendamos el uso de corticoides solo si hay alta sospecha de enfermedades autoinmunes o inflamatorias graves, como LES o AIJ, y siempre que se haya excluido

maligancia. La sospecha firme de enfermedad de Kawasaki, según criterios diagnósticos establecidos para cuadro típico y atípico, sí debería motivar el inicio del tratamiento con inmunoglobulinas y ácido acetilsalicílico (AAS), así como corticoides en los casos indicados<sup>3</sup>.

## 7. ALGORITMO

Ver **Figura 3**.

**Figura 3**



**VSG:** velocidad de sedimentación globular; **PCR:** proteína C reactiva; **VEB:** virus de Epstein-Barr; **CMV:** citomegalovirus; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana; **TC:** tomografía computarizada; **RMN:** resonancia magnética; **MO:** médula ósea; **TBC:** tuberculosis; **TSH:** hormona estimulante de la tiroides; **ANA:** anticuerpos antinucleares; **FDG-PET/TC:** tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada.

## 8. CONCLUSIONES

- La fiebre de origen desconocido (FOD) es, en la edad pediátrica y en la mayor parte de las ocasiones, una entidad autolimitada y benigna.
- En la orientación diagnóstica de la FOD hay que tener en cuenta que la duración más prolongada de una enfermedad común es más probable que una enfermedad rara.
- Infecciones, conectivopatías y neoplasias son las principales causas de FOD y son las primeras las responsables de aproximadamente la mitad de los casos en Pediatría. A mayor edad del niño y conforme avanza la duración de la fiebre, menos probable es la etiología infecciosa.
- Las pruebas complementarias casi nunca proporcionarán un diagnóstico en el que no se ha pensado, de ahí que deban solicitarse de forma sistemática y escalonada en función de la anamnesis y los hallazgos de la exploración física.
- Es fundamental un diagnóstico diferencial razonado de las causas más probables, antes que descartar un listado de enfermedades infecciosas, inflamatorias o tumorales.
- El tratamiento empírico de la fiebre de origen desconocido en un paciente con buen estado general no representa una urgencia y puede interferir con el proceso diagnóstico.

2. Escosa García L, Baquero Artigao F, Mende Echevarría A. Fiebre de origen desconocido. *Pediatr Integral*. 2014;18(1):15-21.
3. Ruiz Contreras J, Durán Lorenzo I. Fiebre de origen desconocido en niños. 2018;17(5):229-35.
4. Chow A, Robinson JL. Fever of unknown origin in children: a systematic review. *World J Pediatr*. 2011;7(1):5-10.
5. Gómez Cortés B. Fiebre sin focalidad aparente. En: M. Cruz Manual de Pediatría. 4.ª ed. Madrid: Ergon; 2020. pp. 104-8.
6. Hernández Bou S. Fiebre prolongada. En: M. Cruz Manual de Pediatría. 4.ª Edición. Madrid: Ergon. pp. 108-12.
7. Szymanski AM, Clifford H, Ronis T. Fever of unknown origin: a retrospective review of pediatric patients from an urban, tertiary care center in Washington, DC. *World J Pediatr*. 2020;16(2):177-84.
8. Kim YS, Kim KR, Kang JM, Kim JM, Kim YJ. Etiology and clinical characteristics of fever of unknown origin in children: a 15-year experience in a single center. *Korean J Pediatr*. 2017;60(3):77.
9. Núñez Cuadros E. Diagnóstico diferencial de un niño con fiebre de origen desconocido. Fiebre prolongada. Fiebre recurrente. En: Continuum [en línea] [consultado el 13/03/2022]. Disponible en: <https://continuum.aeped.es/modules/listado/983?month=7&year=2021>
10. Ramos Amador, Álvaro F. Fiebre sin foco y de origen desconocido en pediatría. En: Curso Experto Universitario en Infectología Pediátrica Básica, Universidad Rey Juan Carlos. Cap. 1. 1.ª ed. Madrid: Sociedad Española de Infectología Pediátrica; 2018.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Antoon JW, Potisek NM, Lohr JA. Pediatric fever of unknown origin. *Pediatr Rev*. 2015;36(9):380-91.
11. Boyano M, Del Rosal Rabes T, Hortelano M. Fiebre tras un viaje internacional. En: Guía ABE; 2020 [en línea] [consultado el 13/03/2022]. Disponi-

- ble en: <https://www.guia-abe.es/temas-clinicos-fiebre-tras-un-viaje-internacional>
12. Mosquera Angarita JM. Artritis idiopática juvenil sistémica. *Protoc Dianósticos Ter Pediatr.* 2020;2:61-75.
  13. Madero López L, Parra Ramírez L. Síndromes de histiocitosis. *Pediatr Integral.* 2012;XVI(6):487-93.
  14. Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T, Edwards KM. Family history in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome. *Pediatrics.* 2016;138(3):e20154572.
  15. European Society for Immunodeficiencies (ESID), De Vries E. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol.* 2011;167(1):108-19.
  16. Global Health, Division of Parasitic Diseases and Malaria. Toxoplasmosis: an important message for cat owners. En: Centers for Disease Control and Prevention; 2021 [en línea] [consultado el 07/03/2022]. Disponible en: [https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/toxoplasmosis\\_catowners.html](https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/toxoplasmosis_catowners.html)
  17. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases (DFWED). Salmonella outbreaks linked to small turtles. En: Centers for Disease Control and Prevention; 2021 [en línea] [consultado el 07/03/2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/salmonella/typhimurium-02-21/index.html>
  18. Phlebotomine sandflies maps. En: European Centre for Disease Prevention and Control [en línea] [consultado el 07/03/2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/phlebotomine-maps>
  19. Tick maps. En: European Centre for Disease Prevention and Control [en línea] [consultado el 07/03/2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/tick-maps>
  20. Nield L, Kamat D. Fiebre sin foco. En: Nelson. *Tra-tado de Pediatría.* 20.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016. pp. 1336-43.
  21. Wormser G, Dattwyler R, Shapiro E. Enfermedad de Lyme. En: *Red Book: Enfermedades Infecciosas en Pediatría.* 28.ª ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2011. pp. 474-9.
  22. Pijl JP, Kwee TC, Legger GE, Peters HJH, Armbrust W, Schölvinc EH, *et al.* Role of FDG-PET/CT in children with fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(6):1596-604.
  23. Kouijzer IJE, Mulders-Manders CM, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJG. Fever of unknown origin: the value of FDG-PET/CT. *Semin Nucl Med.* 2018;48(2):100-7.
  24. Long S, Edwards K. Fever of unknown origin and periodic fever syndrome. En: Prober CG. *Principles and practice of pediatric infectious diseases.* 2.ª ed. New York: Churchill Livingstone; 2003. pp. 114-22.