Fiebre de origen desconocido en el adulto: definición actual, abordaje por pistas, PET y a quién no tratar a ciegas

Basada en la actualización clínica del BMJ 2025, el consenso Delphi internacional 2024 de fiebre e inflamación de origen desconocido, las revisiones del NEJM 2022 y de AFP 2022, el consenso EANM 2024 sobre PET-TC con FDG, las recomendaciones EULAR/PReS 2024 de enfermedad de Still y EULAR/ACR 2022 de HLH/SAM, y las fuentes sobre adenopatías, estudio de linfoma y sudoración nocturna; la lista completa está al final. Adultos inmunocompetentes.

Versión 1.0 · 10 de noviembre de 2026 · Revisión clínica por médico del equipo editorial y verificación independiente contra las fuentes citadas

LO QUE TIENES QUE SABER

- **La definición actual (consenso Delphi 2024):** fiebre ≥38.3 °C en tres o más ocasiones durante tres semanas o más, sin explicación tras un **estudio mínimo estándar**, en un paciente inmunocompetente. El neutropénico, el trasplantado y el paciente con VIH no controlado se estudian distinto.[1,2]
- **Suele ser una enfermedad común con presentación atípica,** no una enfermedad rara. Empieza por lo frecuente en tu región y deja que las pistas clínicas dirijan el estudio, pero confírmalas: entre 48 y 81 % resultan engañosas.[1–3]
- **Verifica la fiebre** (registro matutino y vespertino, termómetro de contacto, sitio anotado) antes de seguir estudiando, sobre todo si los marcadores inflamatorios son normales; piensa también en fiebre facticia.[1,2]
- **La imagen mínima preferida es la TC de tórax, abdomen y pelvis,** por encima de la radiografía de tórax y la ecografía abdominal.[2]
- **PET-TC con FDG temprano** una vez cumplidos los criterios, sobre todo sin pistas: ayuda en 50–60 % de los pacientes, y un resultado negativo reduce la probabilidad de enfermedad focal detectable y se asocia a remisión espontánea de la fiebre.[1,2,5,13]
- **No des antibióticos ni esteroides empíricos** al paciente estable: rara vez curan, retrasan el diagnóstico y dan falsa seguridad. Las excepciones son contadas y están en la sección 10.[1–4]
- **Pide ferritina ante la sospecha de Still o de HLH/SAM** y síguela en el tiempo: la tendencia vale más que una cifra aislada.[6,7]

≈ 25 %
de los diagnósticos se alcanza con los estudios de rutina (laboratorio, cultivos y serologías); el resto exige pistas, imagen dirigida o biopsia[1]

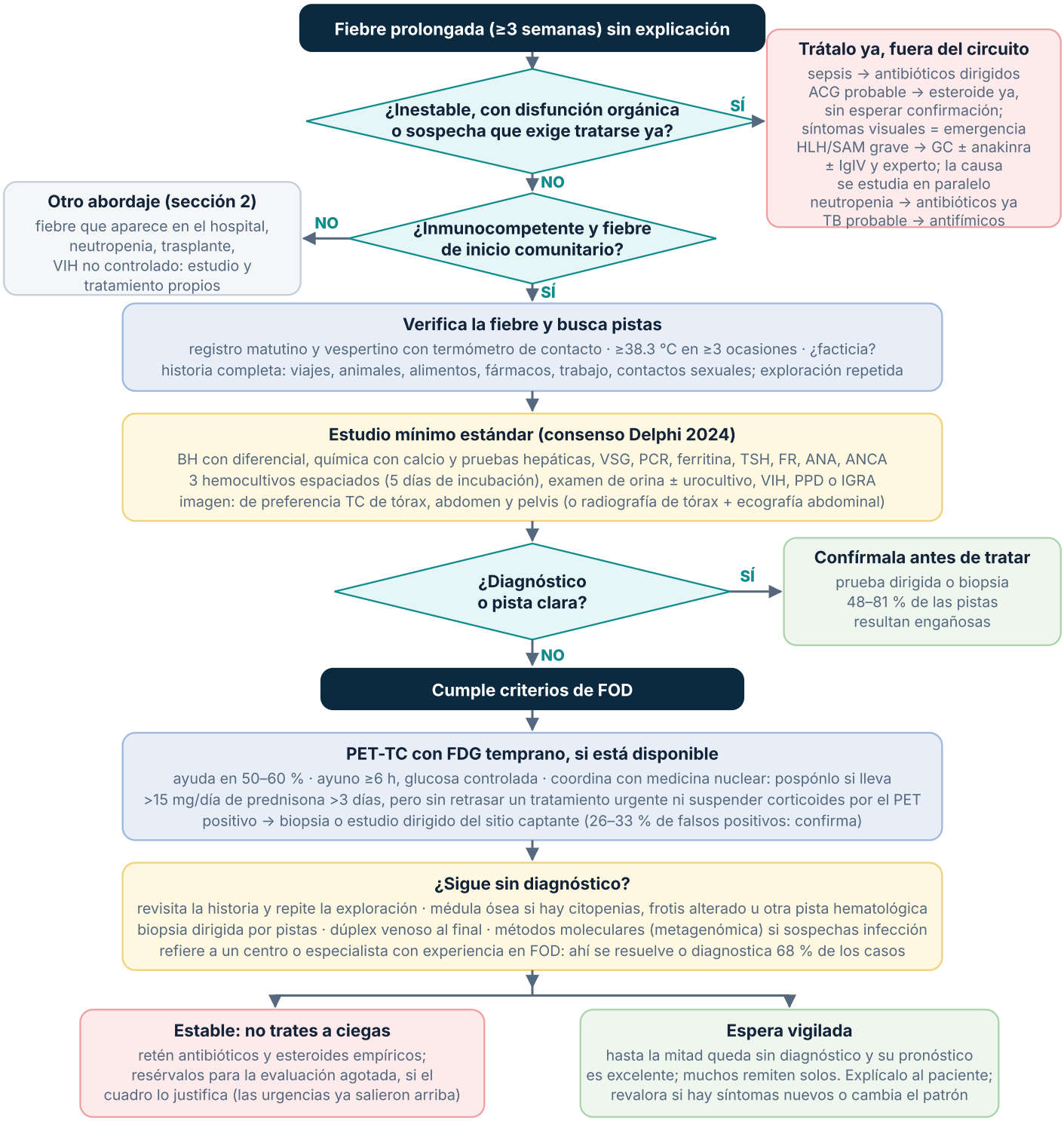
50–60 %
de los pacientes obtiene un diagnóstico o un cambio de manejo con el PET-TC con FDG; un estudio negativo multiplica por 5.6 la probabilidad de remisión espontánea[1,5]

Hasta 51 %
queda sin diagnóstico aun en series actuales, y su pronóstico es excelente: 2.1 % de mortalidad (no atribuida a la fiebre) a una mediana de 23 meses[1,3]

Cómo leer las recomendaciones: casi todas las fuentes de este tema son consensos y revisiones sin graduación GRADE formal; lo señalamos como [Delphi 2024], [EANM 2024] o [AFP 2022, C]. Las recomendaciones de Still llevan la fuerza EULAR (A–D) **[EULAR/PReS 2024, B]**; las de HLH/SAM son «puntos a considerar» **[EULAR/ACR 2022]**; las del estudio de linfoma, fuerza CAP (fuerte o condicional). **Siglas:** FOD, fiebre de origen desconocido; IOD, inflamación de origen desconocido; PET-TC, tomografía por emisión de positrones con TC; FDG, fluorodesoxiglucosa; TC TAP, TC de tórax, abdomen y pelvis; VSG, velocidad de sedimentación globular; PCR, proteína C reactiva; ANA, anticuerpos antinucleares; ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; FR, factor reumatoide; PPD/IGRA, prueba de tuberculina/ensayo de liberación de interferón gamma; HLH/SAM, linfohistiocitosis hemofagocítica/síndrome de activación de macrófagos; ACG, arteritis de células gigantes; DRESS, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos; PAAF, punción con aguja fina; TB, tuberculosis.

· El algoritmo (página 2)
1 Definición y verificación
2 Las causas
3 Historia y exploración: las pistas
4 El estudio mínimo estándar
5 PET-TC con FDG
6 Pruebas dirigidas e invasivas
7 Fiebre por fármacos
8 Enfermedad de Still
9 HLH y SAM
10 Tratamiento empírico y pronóstico
11 Adenopatías y sudoración nocturna
12 Errores frecuentes y casos
13 Consulta rápida

El algoritmo[1–5,7,13–15]



Esquema elaborado por Medicina en Resumen con las fuentes citadas; no reproduce figuras originales. El orden del estudio puede ser secuencial y guiado por las pistas de cada paciente, no simultáneo.[1–3]

1 Definición y verificación de la fiebre[1–3]

La FOD es un síndrome, no una enfermedad: fiebre prolongada sin causa evidente a pesar de una evaluación inicial de buena calidad. La definición ha cambiado desde 1961, y la clave del cambio es que ya no se exige «una semana de estudio hospitalario», sino **completar un conjunto mínimo de estudios**. En dos cohortes hospitalarias representó 1.9–2.9 % de 9830 ingresos.[1]

CRITERIO	PETERSDORF Y BEESON, 1961	DURACK Y STREET, 1991	DE KLEIJN, 1997	DELPHI INTERNACIONAL, 2024
Fiebre	≥38.3 °C, ≥3 semanas	≥38.0 °C, ≥3 semanas	≥38.3 °C, ≥3 semanas	≥38.3 °C **en ≥3 ocasiones**, ≥3 semanas
Evaluación	1 semana hospitalizado	3 días hospitalizado o 3 consultas	Estudio mínimo cualitativo	Estudio mínimo estándar (sección 4)
Población	Todos	Agrega nosocomial, neutropénico y VIH	Todos	Solo inmunocompetentes

Evolución de la definición según la actualización del BMJ 2025; en 2021 Wright propuso además bajar el umbral a ≥38.0 °C, pero el consenso de 2024 regresó a 38.3 °C.[1,2] **Cuenta como inmunocomprometido** (y sale de esta definición): neutropenia <0.5 × 10^9/L por ≥1 semana en los últimos 3 meses, prednisona ≥10 mg/día por ≥2 semanas en los últimos 3 meses, VIH no controlado con CD4 <200, biológicos en los últimos 3 meses, inmunosupresión por trasplante o hipogammaglobulinemia conocida.[1]

INFLAMACIÓN DE ORIGEN DESCONOCIDO (IOD)

- El equivalente **sin fiebre**: >3 semanas con marcadores elevados (PCR >30 mg/L o VSG mayor que edad/2 en hombres y que [edad + 10]/2 en mujeres), sin temperatura ≥38.3 °C y sin explicación tras el estudio mínimo [Delphi 2024].[2]
- El abordaje diagnóstico recomendado es el mismo que el de la FOD; hasta 40 % queda sin diagnóstico.[2]

EL PATRÓN DE LA FIEBRE ORIENTA EL PRONÓSTICO

- **Continua** (diaria o casi diaria): el patrón más frecuente.[1]
- **Recurrente** (≥2 episodios separados por ≥2 semanas sin fiebre): queda sin diagnóstico en 47.6–50 % de los casos, frente a 20–25.9 % de las continuas, y suele tener curso más benigno.[1]
- La FOD es algo más frecuente en hombres (49–79 frente a 43–55 %).[1]

VERIFICA LA FIEBRE, SOBRE TODO CON MARCADORES NORMALES

Con VSG y PCR normales y sin anemia de enfermedad crónica, documenta la fiebre antes de seguir estudiando [Delphi 2024]: en el hospital, toma matutina (6–8 a. m.) y vespertina (4–6 p. m.); ambulatorio, un diario de fiebre con hora, sitio de medición e instrumento. Prefiere termómetros de contacto (oral, timpánico, axilar o rectal) sobre los infrarrojos sin contacto. **Sugieren fiebre facticia:** temperaturas >41.1 °C, discrepancia entre la toma oral y la rectal simultáneas, ausencia de variación diurna, defervescencia muy rápida, falta de taquicardia proporcional, discordancia entre la exploración y el registro, y antecedente de otros trastornos facticios.[1]

2 Las causas[1–4]

Se agrupan en cinco categorías [Delphi 2024]: **infecciones, enfermedades inflamatorias no infecciosas, neoplasias, misceláneas y sin diagnóstico**. La proporción cambia con la región, el ingreso del país, la edad y la definición usada. En un estudio de 21 países (788 pacientes), la infección fue la causa más frecuente (52 %), seguida de los casos sin diagnóstico (20 %), neoplasias (11 %), inflamatorias (9 %) y misceláneas (8 %); en India y Turquía las infecciones explican cerca de 40 %, mientras que en Europa pesan más las inflamatorias. En adultos de 60 años o más, infecciones y neoplasias explicaron 72.6 % en una serie prospectiva.[1,3]

CATEGORÍA	NO SE TE PUEDEN PASAR	PERLAS DE LAS FUENTES
Infecciones	**Tuberculosis** (incluida la miliar, con radiografía normal), **endocarditis con cultivos negativos**, abscesos profundos (abdominal, perinéfrico, prostático, dental), osteomielitis vertebral, brucelosis, fiebre entérica, fiebre Q, bartonelosis, leptospirosis, rickettsiosis, histoplasmosis y otras micosis endémicas, paludismo y zoonosis del viajero	La TB apareció en 32 de 35 series de FOD. La mononucleosis (VEB o CMV) ocurre a cualquier edad: en mayores hay más fiebre prolongada y leucopenia y menos faringitis y adenopatías. La mitad de los patógenos humanos son zoonóticos y el antecedente de exposición suele faltar[1,3]
Inflamatorias no infecciosas (5–32 %)	**Enfermedad de Still** en jóvenes; **arteritis de células gigantes y polimialgia reumática** en mayores de 50; lupus, artritis reumatoide, vasculitis, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndromes autoinflamatorios (fiebre mediterránea familiar)	Still y ACG son las inflamatorias clásicas de la FOD por grupo de edad. Ferritina >10,000 ng/mL es característica de Still[3,6]
Neoplasias (2–25 %)	**Linfomas** (Hodgkin y no Hodgkin, incluido el intravascular), **carcinoma de células renales**, hepatocarcinoma y metástasis hepáticas, cáncer de ovario, **mixoma auricular**, leucemias, enfermedad de Castleman	La fiebre tumoral responde a veces al naproxeno, pero esa respuesta **no descarta infección** ni sustituye el estudio[3]
Misceláneas	**Fiebre por fármacos** (sección 7), tiroiditis y tirotoxicosis, **tromboembolia venosa** (2–6 %), hematomas, cirrosis y hepatitis granulomatosa, Kikuchi-Fujimoto, fiebre facticia, hipertermia habitual, HLH/SAM (sección 9)	La trombosis venosa profunda puede dar fiebre sin signos en la pierna: dúplex venoso cuando lo demás no explica el cuadro[1,3]
Sin diagnóstico	Hasta 51 % según la serie y la región; más frecuente en países de ingreso alto	Pronóstico excelente; muchos remiten solos (sección 10)[1,3]

Selección editorial a partir de las tablas del BMJ 2025 (19 estudios prospectivos, 2667 pacientes, por región de la OMS) y del NEJM 2022.[1,3]
Fiebre nosocomial: es otro problema («fiebre de demasiados orígenes»): primero infecciones asociadas a catéteres, neumonía, infección urinaria, intraabdominal, sinusitis y *Clostridioides difficile*; 31 % de los pacientes críticos febriles tiene causas no infecciosas (fiebre neurogénica, tromboembolia, fármacos) y la leucocitosis no distingue. La atelectasia tiene poca evidencia como causa de fiebre. En el posquirúrgico piensa en fugas de anastomosis, hematomas, gota, tromboembolia e infección de mallas o injertos.[3]

3 Historia y exploración: las pistas[1–3]

La historia y la exploración repetidas son la base del abordaje: de ahí salen las **pistas diagnósticas potenciales** (cualquier síntoma, signo o alteración que sugiera un diagnóstico) que convierten el estudio en dirigido en lugar de indiscriminado. Pero úsalas con cautela: en un estudio prospectivo de 167 pacientes hubo en promedio 10 pistas por paciente y llevaron al diagnóstico en 62 %, aunque 48 % resultaron engañosas; en otro de 73 pacientes, 81 % de las pistas engañaron. Las más útiles fueron el antecedente médico y quirúrgico relevante, la pérdida de peso, el soplo cardiaco, la rigidez matutina y las alteraciones pulmonares.[1,3]

QUÉ PREGUNTAR, SIEMPRE

- **Viajes** (incluidos los lejanos en el tiempo) y residencia: el consenso pide incorporar la geografía y la prevalencia local a la lista de diagnósticos [Delphi 2024].[1,2]
- **Animales y vectores:** mascotas, gatos y pulgas (bartonela), granjas y leche sin pasteurizar (brucela, fiebre Q), garrapatas, roedores, aves (psitacosis), agua dulce (leptospira).[1,3]
- **Fármacos**, incluidos los de venta libre, los herbolarios y los recién iniciados; alcohol y drogas.[1,3]
- Trabajo y pasatiempos, contactos sexuales, cirugías y prótesis, antecedentes dentales, historia familiar de fiebres periódicas.[1,3]

HALLAZGOS QUE ORIENTAN (ALTA ESPECIFICIDAD, BAJA SENSIBILIDAD)

- **Bradicardia relativa:** fiebre por fármacos, facticia o linfoma.[1]
- **Picos matutinos:** TB miliar; **picos dobles diarios:** paludismo o TB miliar.[1]
- **Esplenomegalia:** endocarditis subaguda, mononucleosis (VEB, CMV), paludismo, cirrosis, arañazo de gato, psitacosis.[1]
- **Adenopatía generalizada:** VEB, VIH; **localizada:** arañazo de gato, linfoma, Kikuchi, toxoplasmosis (sección 11).[1]
- **Úlceras orales:** Behçet o Crohn; **manchas de Roth:** endocarditis o mixoma; **dolor espinal:** osteomielitis vertebral o TB.[1]
- En lupus ya conocido, el cociente VSG/PCR orienta: >15 sugiere actividad y <2, infección. **Ojo con las unidades:** el estudio original usó VSG en mm/h y PCR en **mg/dL**; con la PCR en mg/L, el cociente cambia por un factor de diez. Es orientativo: no descarta infección.[1]

4 El estudio mínimo estándar[1–4]

Los estudios de rutina (laboratorio, cultivos y serologías) solo dan el diagnóstico en cerca de una cuarta parte de los casos, pero definen el síndrome y descartan lo tratable de inmediato. En el metaanálisis de 19 estudios prospectivos (2667 pacientes), las serologías para microorganismos y las pruebas de autoinmunidad fueron las que más diagnósticos aportaron; el frotis de sangre periférica es diagnóstico en paludismo y fiebres recurrentes por borrelias.[1]

COMPONENTE	QUÉ INCLUYE [DELPHI 2024]
Laboratorio	Biometría hemática con diferencial, química completa con calcio y pruebas hepáticas, VSG, PCR, **ferritina**, TSH, factor reumatoide, ANA y ANCA
Microbiología	**Tres sets de hemocultivos**, espaciados y de sitios distintos, con incubación de 5 días; examen general de orina con urocultivo si hay piuria; serología de VIH 1/2; PPD o IGRA
Imagen	De preferencia, **TC de tórax, abdomen y pelvis** sola; la alternativa es radiografía de tórax posteroanterior y lateral más ecografía abdominal

Sensibilidad para la causa en un estudio prospectivo multicéntrico (73 pacientes): radiografía de tórax 60 %, TC de tórax 82 %, ecografía abdominal 86 %, TC abdominal 92 %: por eso el consenso prefiere la TC TAP.[1,2] El **ecocardiograma** no es de rutina: fue útil en 5 % (13 de 258); pídelo si hay soplo, válvula conocida u otra pista cardiaca.[1] Evita los paneles indiscriminados (procalcitonina, beta-D-glucano) sin probabilidad preclínica: con pretest baja generan falsos positivos y tratamientos innecesarios.[3]

5 PET-TC con FDG[1–3,5,13]

El PET-TC con FDG detecta y localiza focos hipermetabólicos (inflamación, infección o neoplasia) en todo el cuerpo. El consenso Delphi lo recomienda como **prueba temprana esencial, si está disponible, una vez que el paciente cumple los criterios de FOD** tras el estudio mínimo, sobre todo cuando no hay pistas, aunque sin incorporarlo a los criterios diagnósticos [Delphi 2024]. El consenso EANM 2024 revisó 68 artículos y le asigna un papel definido en la ruta diagnóstica, en la misma línea que los criterios de uso apropiado de medicina nuclear propuestos para la FOD.[1,2,5,13]

QUÉ RINDE

- **Utilidad diagnóstica o de manejo en 50–60 %** de los pacientes (rango 19–96 % entre estudios).[5]
- Rinde más cuando la causa es **infecciosa o neoplásica** que cuando es inflamatoria; detecta bien la inflamación mural de grandes vasos (ACG).[1,3]
- **Un PET negativo también aporta:** reduce la probabilidad de enfermedad focal detectable y se asocia a remisión espontánea de la fiebre (RR 5.6; IC 95 % 3.4–9.2); evita más estudios fútiles. No excluye todas las causas: hay falsos negativos.[1,5]
- **Falsos positivos en 26–33 %:** el hallazgo captante se confirma con estudio dirigido o biopsia, no se trata directo.[5]
- Supera al galio y a la gammagrafía con leucocitos.[3]

CÓMO PREPARARLO E INTERPRETARLO

- **Ayuno ≥6 h** y glucosa controlada: la hiperglucemia moderada o grave reduce el rendimiento. Si sospechas endocarditis o sarcoidosis cardiaca: ayuno de 12–24 h con dieta alta en grasa y baja en carbohidratos.[5]
- **Los corticoides restan sensibilidad** en vasculitis y polimialgia; más de 3 días ya reducen la captación en vasculitis. Si se puede, haz el PET antes de iniciarlos, y pospónlo si el paciente lleva más de 15 mg/día de prednisona por más de 3 días. **Coordina con medicina nuclear, y nunca retrases un tratamiento urgente (ACG con riesgo visual, HLH/SAM) ni suspendas corticoides solo para mejorar el rendimiento del PET.**[1,5]
- Capta de forma fisiológica cerebro, intestino, vía urinaria, hígado, bazo y médula: interpreta con el patrón clínico.[1]
- Las barreras reales son el acceso y el costo; usado temprano puede ahorrar estudios invasivos y días de hospital.[1,4]

6 Pruebas dirigidas e invasivas[1–4]

PRUEBA	CUÁNDO Y QUÉ ESPERAR
Serologías dirigidas	Por pista, no en bloque: VEB (anticuerpos heterófilos: sensibilidad 56–75 %, especificidad 92–98 %) y CMV ante faringitis, adenopatías y linfocitos atípicos; VHC si hay factores de riesgo; inmunoanálisis combinado antígeno-anticuerpo de VIH (sensibilidad 99 %). ANCA ante síndrome pulmón-riñón o mononeuritis múltiple (sensibilidad 66 %, especificidad 98 %). FR (69/85 %) con anti-CCP (67/95 %); ANA con anti-ADN de doble cadena (70/95 %) y anti-Smith (40/98 %) si sospechas lupus.[1]
Aspirado y biopsia de médula ósea	Casi siempre solo vale la pena **si la biometría o el frotis están alterados**; considérala también ante otras pistas de enfermedad hematológica (adenopatías, DHL elevada), con valoración especializada. Aportó el diagnóstico en cerca de una cuarta parte de 168 adultos en tres estudios observacionales.[1]
Biopsia de tejido	Dirigida por una pista (ganglio, piel, pleura, hígado, arteria temporal): diagnóstica en menos de la mitad de las series, pero es la prueba invasiva de elección cuando lo no invasivo no revela la causa **[AFP 2022]**. La biopsia de arteria temporal puede considerarse caso por caso en el adulto mayor sin diagnóstico.[1,3,4]
Dúplex venoso de miembros inferiores	La trombosis venosa causa 2–6 % de las FOD y puede no dar signos locales; resérvalo para cuando el resto del estudio inicial no explicó el cuadro.[1]
Métodos moleculares	PCR universal 16S/18S, secuenciación dirigida y metagenómica: 54.2 % de 24 ensayos ayudaron al diagnóstico de infección en una revisión; la metagenómica temprana detectó 190 patógenos frente a 73 de la microbiología tradicional en 149 pacientes (incluidos brucela, TB y leishmania). Resérvalos para el paciente referido con sospecha de infección sin diagnóstico **[Delphi 2024]**.[1,2]

La laparotomía diagnóstica de otras épocas fue reemplazada por la TC.[3]

7 Fiebre por fármacos y síndromes hipertérmicos[3]

Entre 3 y 7 % de los episodios febriles en hospitalizados se debe a fármacos, y suele pasarse por alto porque no hay signos localizadores: la eosinofilia aparece solo en 25 %, la bradicardia relativa en 10 % y el exantema en 5 %. **Un tercio de las fiebres por fármacos se debe a antibióticos, sobre todo betalactámicos.** La conducta inicial razonable es suspender temporalmente el fármaco nuevo o sospechoso y observar.[3]

TIPO	INICIO TÍPICO	IMPLICADOS FRECUENTES
Hipersensibilidad	7–10 días	Betalactámicos, sulfonamidas, minociclina, alopurinol, fenitoína, carbamazepina, heparina
DRESS	2–6 semanas	Sulfonamidas, carbamazepina, alopurinol, lamotrigina, fenitoína; exantema grave, afectación visceral, adenopatías, eosinofilia
Reacción a la infusión	0.5–3 h	Anfotericina B, vancomicina, bleomicina, vacunas, anticuerpos monoclonales
Síndrome serotoninérgico	Horas a días	ISRS e IRSN, tricíclicos, linezolid, fentanilo, ondansetrón, triptanos, litio, hierba de San Juan, y sus combinaciones
Síndrome neuroléptico maligno	1–2 semanas	Antipsicóticos, metoclopramida; también el retiro brusco de dopaminérgicos
Fiebre adrenérgica	Variable	Cocaína, MDMA, teofilina
Fiebre anticolinérgica	≈2 h	Carbamazepina, escopolamina, prometazina, ciclobenzaprina, belladona, tricíclicos

Adaptada de la tabla de causas farmacológicas del NEJM 2022.[3]

8 Enfermedad de Still[1,3,6]

EULAR y PReS establecieron en 2024 que la artritis idiopática juvenil sistémica y la enfermedad de Still del adulto **son la misma enfermedad**, con el nombre único de enfermedad de Still [EULAR/PReS 2024, B]. Es una de las grandes causas inflamatorias de FOD en adolescentes y adultos jóvenes.[1,6]

CUÁNDO PENSARLA (DEFINICIÓN OPERATIVA)

- **Fiebre en agujas ≥39 °C durante al menos 7 días.**[6]
- **Exantema evanescente asalmonado** que coincide con los picos febriles, de predominio en el tronco (urticariforme no la excluye).[6]
- Artralgias o mialgias; la artritis franca apoya pero no es necesaria y puede aparecer después.[6]
- **Leucocitosis neutrofílica con PCR y ferritina elevadas**; IL-18 o calprotectina muy altas apoyan el diagnóstico [C]. Ferritina >10,000 ng/mL es característica.[3,6]
- Antes de tratar, descarta con cuidado malignidad (linfoma), infección y otros diagnósticos [D].[6]

CÓMO SE TRATA (RESUMEN)

- **Inhibidor de IL-1 o de IL-6 lo antes posible** tras el diagnóstico [B], priorizados para evitar el corticoide prolongado [A]; glucocorticoide solo breve.[6]
- Meta final: **remisión sin fármacos**; metas intermedias: sin fiebre y PCR a la mitad al día 7; enfermedad clínicamente inactiva al mes 3 con corticoide mínimo y al mes 6 sin corticoide.[6]
- **Vigila el SAM** (sección 9): fiebre persistente, esplenomegalia, ferritina en ascenso, citopenias «inapropiadas», hepatitis, coagulopatía, triglicéridos altos [B].[6]
- **Cribado de enfermedad pulmonar** (acropaquias, tos, disnea; oximetría y DLCO; TC de alta resolución si hay síntomas); el riesgo pulmonar no contraindica IL-1 ni IL-6 [B]. Caso difícil o SAM grave: centro con experiencia en Still.[6]

9 HLH y síndrome de activación de macrófagos[6,7]

La linfohistiocitosis hemofagocítica y el SAM (su forma asociada a enfermedades reumáticas, clásicamente Still) son síndromes hiperinflamatorios que matan rápido: fiebre, ferritina elevada, **citopenias inapropiadas para el cuadro**, coagulopatía, hepatitis y afectación neurológica, con progresión a falla orgánica múltiple. Los puntos a considerar EULAR/ACR 2022 se centran en la fase temprana, cuando la sospecha ya existe pero la causa aún no.[7]

LOS PUNTOS QUE CAMBIAN LA PRÁCTICA [EULAR/ACR 2022]

- **Mide ferritina en todo paciente con sospecha nueva o creciente de HLH/SAM,** aunque una medición previa haya sido normal, y **síguela en serie**: la tendencia reconoce, diagnostica y monitoriza mejor que una cifra única. En niños, >500 ng/mL fue 84 % sensible pero poco específica; en adultos los umbrales usados suelen ser mucho más altos (a menudo >10,000).[7]
- Usa herramientas como el **HScore** o los criterios de SAM como medidas de probabilidad, no como una regla rígida: los criterios existentes pierden sensibilidad y especificidad cuando hay linfoma o sepsis de fondo.[7]
- **Busca el desencadenante en paralelo, no después:** infección (VEB en especial), neoplasia (linfoma), enfermedad reumática (Still), inmunodeficiencia o fármacos. La HLH asociada a malignidad tiene peor pronóstico, igual que el VEB cuando coexiste con inmunodeficiencia o una condición predisponente (como único desencadenante su pronóstico es mejor); la reumática tiene el mejor pronóstico.[7]
- **Tratamiento empírico temprano mientras estudias:** glucocorticoides (lo mejor sustentado), anakinra o inmunoglobulina IV, que pueden iniciarse en paralelo según el contexto; trata a la vez el desencadenante y anticipa complicaciones. Más de un tercio de los casos requiere terapia intensiva.[7]
- Biomarcadores especializados (sIL-2Rα, IL-18, CXCL9) son más específicos pero tardan y no están en todos lados: no esperes el resultado para actuar. Pide ayuda multidisciplinaria experta temprano.[7]

10 Tratamiento empírico, referencia y pronóstico[1–4]

LA REGLA: NO TRATAR A CIEGAS

- **Retén el tratamiento hasta tener diagnóstico** siempre que el paciente esté estable: los antimicrobianos y los esteroides empíricos rara vez curan la fiebre, seleccionan resistencia, suprimen patógenos difíciles de cultivar, retrasan el diagnóstico y dan falsa seguridad **[Delphi 2024; AFP 2022, C]**.[1–4]
- Los ensayos terapéuticos empíricos se reservan para el paciente con la evaluación agotada, cuando el cuadro lo justifica más que la observación **[Delphi 2024]**.[2]
- Que la fiebre baje con un antiinflamatorio (incluido el «reto de naproxeno») no descarta infección ni sustituye el estudio.[3]

LAS EXCEPCIONES (TRÁTALAS YA)

- **Neutropenia o inmunocompromiso descubiertos durante el estudio:** antibióticos de amplio espectro con cobertura antipseudomonas, tras tomar cultivos.[1]
- **Sospecha clínica fuerte de arteritis de células gigantes:** corticoide de inmediato, sin esperar la confirmación; la imagen temprana o la biopsia la respaldan, pero no deben retrasar el tratamiento. Los síntomas visuales lo convierten en emergencia por el riesgo de ceguera permanente, con valoración oftalmológica el mismo día.[1,14,15]
- **Inestabilidad hemodinámica o sepsis:** antibióticos dirigidos a la infección que sospechas.[1]
- **Alta sospecha de tuberculosis** (zona de alta prevalencia, cuadro compatible): antifímicos mientras regresan las pruebas.[1,3]
- **HLH/SAM probable con inflamación grave, persistente o progresiva, o disfunción orgánica:** glucocorticoides, con o sin anakinra e inmunoglobulina IV, mientras estudias el desencadenante en paralelo, con valoración especializada urgente (sección 9).[7]

CUÁNDO REFERIR Y QUÉ DECIRLE AL PACIENTE

- **Referencia inmediata a hospital:** inestabilidad, deterioro rápido, sospecha de ACG, alta sospecha de TB, o inmunocompromiso o neutropenia descubiertos con fiebre.[1]
- **Referencia temprana a un especialista o centro con experiencia en FOD** (medicina interna, infectología o reumatología) cuando la causa sigue incierta tras la evaluación inicial: en 236 pacientes referidos sin diagnóstico, un protocolo estructurado logró diagnóstico o resolución en 68.2 %, y ahorra estudios caros innecesarios.[1]
- **El pronóstico del no diagnosticado es bueno** y muchos remiten solos: en esa cohorte, la mortalidad fue 2.1 % a una mediana de 23 meses y no se atribuyó a la fiebre. Decírselo al paciente —hasta la mitad de los casos queda sin etiqueta— es parte del tratamiento, junto con la espera vigilada y la revaloración si algo cambia.[1,3]

11 Dos acompañantes frecuentes: adenopatías y sudoración nocturna[8–12]

ADENOPATÍAS[8–10]

- **Anormales:** ganglios >1 cm (inguinales hasta 2 cm pueden ser normales), cualquier supraclavicular, poplíteo o ilíaco palpable, y epitrocleares >5 mm. Duros o adheridos sugieren malignidad o infección.[9]
- **Riesgo de malignidad:** edad >40 años, hombre, localización supraclavicular y síntomas B (fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso). En primer nivel solo 1.1 % de las adenopatías inexplicadas es maligna.[9]
- **Localizada de bajo riesgo: observa 4 semanas.** Generalizada (≥2 regiones): laboratorio y estudio de causas autoinmunes e infecciosas. **No des esteroides sin diagnóstico.**[9]
- **Si sospechas linfoma:** biopsia escisional o con aguja gruesa; **la citología por PAAF sola no basta** [CAP, fuerte]; el diagnóstico exige inmunofenotipo por citometría de flujo o inmunohistoquímica [CAP, fuerte]. Una biopsia negativa con sospecha persistente obliga a repetir con más tejido; el PET puede elegir el ganglio más captante para biopsiar.[10]
- En reumatología, la adenopatía acompaña a AR, lupus y Sjögren y sigue la actividad; descarta siempre primero malignidad e infección y recuerda Castleman, enfermedad por IgG4 y Kikuchi, que hoy tienen tratamiento dirigido.[8]

SUDORACIÓN NOCTURNA[11,12]

- **Es común y casi nunca grave:** prevalencia de 10 a 41 % en primer nivel (hasta 60 % en algunos grupos); por sí sola no se asoció a mayor mortalidad en adultos mayores de primer nivel.[11,12]
- Las causas frecuentes son menopausia, trastornos del ánimo, reflujo, hipertiroidismo, obesidad y fármacos (ISRS); muchas asociaciones clásicas tienen poco sustento.[11,12]
- Si la historia sugiere una causa, **trátala 4–8 semanas** y revalora.[11]
- Sin causa aparente: BH, prueba de TB, TSH, VIH, PCR y radiografía de tórax; selectivamente TC, médula ósea o polisomnografía. **Si todo es normal: tranquilizar y vigilar**, no escalar.[11]
- Con fiebre documentada, pérdida de peso o adenopatías, la sudoración entra al abordaje de FOD y síntomas B.[1,11]

12 Errores frecuentes y casos[1–7,9]

ERROR	QUÉ HACER EN SU LUGAR
Dar antibióticos o esteroides «de prueba» al paciente estable sin diagnóstico	Retener el tratamiento; las excepciones son inestabilidad o sepsis, neutropenia o inmunocompromiso, sospecha clínica fuerte de ACG, HLH/SAM probable grave y alta sospecha de TB
Estudiar la fiebre sin haberla documentado	Diario de fiebre matutino y vespertino con termómetro de contacto; pensar en fiebre facticia
Pedir «todo el panel» desde el inicio	Estudio mínimo estándar y después pruebas dirigidas por pistas; con pretest baja, los paneles generan falsos positivos
Tratar el hallazgo captante del PET sin confirmarlo	26–33 % son falsos positivos: biopsia o prueba dirigida primero
Hacer médula ósea sin ninguna pista hematológica	Reservarla para citopenias, frotis alterado u otras pistas hematológicas
Olvidar los fármacos como causa	Revisar lo iniciado en las últimas semanas (betalactámicos incluidos) y suspender lo sospechoso
Atribuir la fiebre a un cultivo o serología positivos sin correlación	Interpretar con el cuadro: la reactivación viral o la colonización no siempre son la causa
Dar esteroides a una adenopatía sin biopsia	Pueden enmascarar y retrasar el diagnóstico de linfoma; primero el tejido

Caso 1 · Mujer de 74 años con fiebre, cefalea y claudicación mandibular

Tres semanas de fiebre de 38.5 °C, malestar, cefalea temporal nueva y dolor mandibular al masticar. VSG 92 mm/h, PCR 110 mg/L. Hoy refiere visión borrosa transitoria del ojo derecho. ¿Esperas la biopsia?

Respuesta. No. Es la excepción clásica al «no tratar a ciegas»: sospecha de arteritis de células gigantes con síntomas visuales. Corticoide de inmediato por el riesgo de pérdida visual permanente y confirmación urgente con biopsia de arteria temporal o imagen (el tratamiento resta sensibilidad a las pruebas, pero la visión va primero). La ACG y la polimialgia reumática son causas inflamatorias clásicas de FOD en mayores de 50 años, y el PET detecta la vasculitis de grandes vasos.[1,3,5]

Caso 2 · Hombre de 26 años con fiebre en agujas y ferritina de 14,000

Dos semanas de fiebre vespertina ≥39 °C, odinofagia, mialgias y un exantema rosado en el tronco que aparece con la fiebre y desaparece. Leucocitos 19,000 (85 % neutrófilos), PCR 180 mg/L, ferritina 14,000 ng/mL, hemocultivos y serologías negativos, TC TAP sin focos ni adenopatías dominantes. ¿Diagnóstico y conducta?

Respuesta. El cuadro cumple la definición operativa de enfermedad de Still: fiebre en agujas ≥39 °C por ≥7 días, exantema evanescente con los picos, afectación musculoesquelética y leucocitosis neutrofílica con PCR y ferritina muy altas. Aun así, Still es un diagnóstico de exclusión: descarta linfoma e infección antes de tratar. Una vez establecido, inicia un inhibidor de IL-1 o de IL-6 lo antes posible con corticoide breve, y vigila el SAM: si la ferritina sube en vez de bajar y aparecen citopenias, hepatitis o coagulopatía, trata con glucocorticoides a dosis altas más anakinra sin esperar biomarcadores especializados.[6,7]

Caso 3 · Fiebre nueva al octavo día de piperacilina-tazobactam

Hombre de 61 años hospitalizado por colecistitis operada, afebril desde el día 2 con piperacilina-tazobactam. Al día 8 reaparece fiebre de 38.6 °C; está tranquilo, sin dolor, con herida limpia. Leucocitos normales, eosinófilos 800/µL, frecuencia cardiaca 78 por minuto. TC de abdomen sin colecciones y cultivos negativos. ¿Qué sigue?

Respuesta. Con foco controlado, cultivos negativos, bradicardia relativa y eosinofilia, la fiebre por fármacos encabeza la lista, y los betalactámicos son los antibióticos que más la causan (la hipersensibilidad típica aparece a los 7–10 días). La conducta es suspender o sustituir el antibiótico y observar: la defervescencia tras la suspensión, habitualmente en pocos días, apoya el diagnóstico. No «amplíes» el espectro por reflejo: en la fiebre nosocomial, 31 % de los pacientes críticos febriles tiene causas no infecciosas y la leucocitosis no distingue.[3]

Referencias

1. Wright WF, Durso SC, Forry C, Rovers CP. Fever of unknown origin. BMJ 2025;388:e080847. doi:10.1136/bmj-2024-080847
2. Wright WF, Stelmash L, Betrains A, et al; International Fever and Inflammation of Unknown Origin Research Working Group. Recommendations for updating fever and inflammation of unknown origin from a modified Delphi consensus panel. Open Forum Infect Dis 2024;11:ofae298. doi:10.1093/ofid/ofae298
3. Haidar G, Singh N. Fever of unknown origin. N Engl J Med 2022;386:463–477. doi:10.1056/NEJMra2111003
4. David A, Quinlan JD. Fever of unknown origin in adults. Am Fam Physician 2022;105(2):137–143.
5. Hess S, Noriega-Álvarez E, Leccisotti L, et al. EANM consensus document on the use of [18F]FDG PET/CT in fever and inflammation of unknown origin. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2024;51:2597–2613. doi:10.1007/s00259-024-06732-8
6. Fautrel B, Mitrovic S, De Matteis A, et al. EULAR/PReS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. Ann Rheum Dis 2024;83:1614–1627. doi:10.1136/ard-2024-225851
7. Shakoory B, Geerlinks A, Wilejto M, et al. The 2022 EULAR/ACR points to consider at the early stages of diagnosis and management of suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome (HLH/MAS). Ann Rheum Dis 2023;82:1271–1285. doi:10.1136/ard-2023-224123
8. Rodolfi S, Della-Torre E, Bongiovanni L, et al. Lymphadenopathy in the rheumatology practice: a pragmatic approach. Rheumatology (Oxford) 2024;63:1484–1493. doi:10.1093/rheumatology/kead644
9. Gaddey HL, Riegel AM. Unexplained lymphadenopathy: evaluation and differential diagnosis. Am Fam Physician 2016;94(11):896–903.
10. Kroft SH, Sever CE, Bagg A, et al. Laboratory workup of lymphoma in adults: guideline from the American Society for Clinical Pathology and the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med 2021;145:269–290. doi:10.5858/arpa.2020-0261-SA
11. Bryce C. Persistent night sweats: diagnostic evaluation. Am Fam Physician 2020;102(7):427–433.
12. Mold JW, Holtzclaw BJ, McCarthy L. Night sweats: a systematic review of the literature. J Am Board Fam Med 2012;25:878–893. doi:10.3122/jabfm.2012.06.120033
13. Wright WF, Kandiah S, Brady R, Shulkin BL, Palestro CJ, Jain SK. Nuclear medicine imaging tools in fever of unknown origin: time for a revisit and appropriate use criteria. Clin Infect Dis 2024;78:1148–1153. doi:10.1093/cid/ciae115
14. Dejaco C, Ramiro S, Bond M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice: 2023 update. Ann Rheum Dis 2024;83:741–751. doi:10.1136/ard-2023-224543
15. Mackie SL, Dejaco C, Appenzeller S, et al. British Society for Rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis. Rheumatology (Oxford) 2020;59:e1–e23. doi:10.1093/rheumatology/kez672

13 Consulta rápida

Definición	Fiebre ≥38.3 °C en ≥3 ocasiones, ≥3 semanas, sin explicación tras el estudio mínimo estándar, en inmunocompetente. IOD: lo mismo con marcadores elevados (PCR >30 mg/L) y sin fiebre.
Primero	Verifica la fiebre (diario matutino y vespertino, termómetro de contacto; ¿facticia?). Historia exhaustiva: viajes, animales, fármacos, trabajo, contactos sexuales. Es más común lo común atípico que lo raro.
Estudio mínimo	BH, química con calcio y pruebas hepáticas, VSG, PCR, ferritina, TSH, FR, ANA, ANCA; 3 hemocultivos (incubar 5 días), EGO ± urocultivo, VIH, PPD o IGRA; TC de tórax, abdomen y pelvis.
Pistas	Guían el estudio dirigido, pero 48–81 % engañan: confírmalas. Ecocardiograma solo con pista cardiaca.
PET-TC	Temprano al cumplir criterios, sobre todo sin pistas. Ayuda en 50–60 %; negativo: asociado a mejor pronóstico. Ayuno ≥6 h; hazlo antes del esteroide (pospón si lleva >15 mg/día >3 días, coordinando con medicina nuclear y sin retrasar un tratamiento urgente). Confirma todo foco captante (26–33 % falsos positivos).
Invasivos	Médula ósea con citopenias, frotis alterado u otra pista hematológica. Biopsia dirigida por pista. Dúplex venoso al final. Metagenómica: referido con sospecha de infección.
No tratar a ciegas	Salvo: inestabilidad o sepsis, neutropenia o inmunocompromiso (antibióticos ya), sospecha fuerte de ACG (esteroide sin esperar confirmación; visual = emergencia), HLH/SAM probable grave (GC ± anakinra ± IgIV) y alta sospecha de TB.
Still	Fiebre ≥39 °C ≥7 días + exantema evanescente + leucocitosis neutrofílica + ferritina alta. Excluye linfoma e infección. IL-1 o IL-6 temprano; vigila SAM y pulmón.
HLH/SAM	Ferritina en todos los sospechosos y en serie; citopenias inapropiadas. Busca el desencadenante en paralelo (VEB, linfoma, Still). Empírico temprano: glucocorticoides ± anakinra ± IgIV.
Pronóstico	Hasta la mitad queda sin diagnóstico y le va bien: espera vigilada, no tratamiento a ciegas. Refiere temprano al que sigue sin diagnóstico: 68 % se resuelve en centros con experiencia.

Material educativo para profesionales de la salud, elaborado con apoyo de inteligencia artificial y verificado contra las fuentes citadas. No sustituye el criterio del médico tratante ni los protocolos de cada hospital.