

Título: FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO

Autores:

DrC. Víctor Roca Campañá

Especialista de 2do. Grado de Medicina Interna. Profesor Titular. Dr. en Ciencias Médicas

DrC. Héctor M. Rodríguez Silva

Especialista de 2do. Grado de Medicina Interna. Dr. en Ciencias Médicas. Profesor Titular y Profesor Consultante.

Dra. Karen Valdés Álvarez.

Especialista de 1er. Grado de Medicina Interna. Instructora.

Dra. Alina Odriozola Guitar.

Especialista de 1er. Grado en Medicina Interna. Instructora.

Servicio de Medicina Interna

Email: medint@hha.sld.cu

Introducción

Conceptualmente consideramos que un cuadro febril es de origen desconocido (FOD) cuando cumple los criterios establecidos por Petersdorf en 1961:

- Fiebre mayor de 38,3 °C en varias ocasiones.
- Fiebre que se prolonga por 3 semanas o más y que permanece sin diagnóstico después de una semana de investigaciones intrahospitalarias.

En la actualidad, el criterio de fiebre de 38.3 °C es sustituido por el de 38 °C.

En el año 1991, Durack y Street añadieron a la forma clásica, de Petersdorf, 3 nuevos tipos de FOD: nosocomial, FOD en pacientes neutropénicos y FOD asociada al VIH-

SIDA. En esta propuesta se reduce el tiempo a 3 días para considerarlo como una FOD, y sin dudas resulta de utilidad en pacientes ingresados en unidades de atención al grave, por lo general inmunocomprometidos, y que necesitan de una acción terapéutica rápida (**Anexo 1**).

El proceso diagnóstico de FOD constituye uno de los problemas más complejos y difíciles a los que se enfrenta el clínico en su práctica diaria. No se trata, en su mayoría, de enfermedades exóticas o raras, sino de enfermedades comunes y frecuentes que por determinadas condiciones no bien conocidas se expresan en forma predominante como una fiebre prolongada. En la actualidad se conocen más de 200 enfermedades que pueden provocar este síndrome y arribar al diagnóstico causal se convierte en un gran dilema e incertidumbre para el médico y motivo de preocupación y ansiedad para el paciente y familiares.

Las causas de FOD son numerosas y se agrupan en 5 categorías (**Cuadro 1**). En todas las estadísticas las enfermedades infecciosas ocupan el primer lugar, los tumores malignos se sitúan en el segundo lugar y le siguen en orden las enfermedades inflamatorias no infecciosas (EINI), anteriormente clasificadas como conectivopatías-vasculitis, y un grupo de misceláneas. En las últimas series de casos esta frecuencia de los principales grupos ha cambiado, reportándose aumento de las enfermedades inflamatorias no infecciosas. Cabe hacer la salvedad que los países en los que se han

realizado estos estudios suelen ser del llamado primer mundo, lo que pudiera influir en el comportamiento estadístico de las principales causas de fiebre.

En múltiples estadísticas reportadas entre 10 y 30 % de casos permanecen sin diagnóstico. En la actualidad, con la introducción de nuevas técnicas se puede arribar al diagnóstico más rápidamente y enfermedades que en décadas anteriores resultaban difíciles de confirmar, hoy suelen diagnosticarse en la primera semana de ingreso y dejan de ser una FOD

Desentrañar una FOD, como todo proceso de diagnóstico, depende en gran medida de un interrogatorio preciso y de un examen físico detallado y repetido con frecuencia, pero no cabe la menor duda que debe tener un gran apoyo de medios complementarios con un alto desarrollo tecnológico.

La complejidad de este síndrome unido a la experiencia adquirida durante años en el Hospital Hermanos Ameijeiras, ha determinado la remisión de múltiples pacientes al Servicio de Medicina Interna con la finalidad de precisar su etiología. La importancia del mismo no estriba en su frecuencia sino en lo complejo y difícil que resulta precisar su causa. En este caso, como pocos, el contar con un protocolo de actuación ayuda a optimizar las investigaciones que se le realizan al enfermo permitiendo así un ahorro de recursos materiales y la disminución de molestias y/iatrogenias con el enfermo.

Objetivos.

1. Confeccionar y aplicar un algoritmo diagnóstico que permita utilizar en forma adecuada y efectiva los distintos medios complementarios.
2. Alcanzar el diagnóstico en los primeros 15 días de ingreso en las enfermedades inflamatorias y tumorales, y a los 10 días en las enfermedades infecciosas.
3. Continuar la atención ambulatoria en aquellos pacientes con diagnóstico que lo requieran y en los que permanecen sin diagnóstico

Desarrollo**Causas de FOD según los 4 principales grupos****1. Enfermedades infecciosas****Frecuentes:**

- Tuberculosis miliar y extra pulmonar
- Endocarditis bacterianas
- Abscesos abdominales
- Infecciones del tractus urinario y de las vías biliares
- Virus: Epstein-Barr, citomegalovirus, VIH.

Menos frecuentes:

- Toxoplasmosis
- Brucelosis
- Leptospirosis
- Histoplasmosis

2. Neoplasias**Hematológicas**

- Linfomas Hodgkin y No-Hodgkin
- Leucemias

Tumores sólidos

- Hipernefroma
- Cáncer de colon
- Cáncer de pulmón
- Cáncer de hígado
- Cáncer del páncreas
- Mixoma cardiaco

3. Enfermedades inflamatorias no infecciosas

- Enfermedad de Still del adulto
- Arteritis de células gigantes(arteritis temporal, takayasu)
Polimialgia reumática
- Poliangeitis microscópica
- Lupus eritematoso sistémico
- Síndrome antifosfolípido
- Enfermedad de Von Wegener
- Poliarteritis nodosa

Misceláneas

- Sarcoidosis
- Granulomatosis hepática
- Enfermedades inflamatorias intestinales
- Tiroiditis subaguda
- Fiebre por medicamentos
- Otras menos frecuentes

4. Casos sin diagnóstico

Procedimiento diagnóstico

La construcción de un Algoritmo Diagnóstico en la FOD representa una manera práctica de organizar la información de los resultados obtenidos en relación con la importancia de los aspectos clínicos y de las investigaciones,

Se confeccionó un algoritmo donde se establece la ruta crítica de los pasos consecutivos que facilitarán arribar al diagnóstico lo más rápido posible, con el mínimo de costos y molestias al paciente

- **Primera etapa** (ver algoritmo): consiste en la realización de un interrogatorio preciso y un examen físico detallado. A partir de este primer paso y aplicando siempre el método clínico se buscan pistas orientadoras que permitan con más precisión elaborar hipótesis diagnósticas.
- **Segunda etapa** (ver algoritmo): comprende un número de investigaciones indispensables. Estas no conducirán al diagnóstico pero permitirán determinar las próximas investigaciones a realizar.
- **Tercera etapa** (ver algoritmo): comprende un grupo de investigaciones dirigidas, muchas veces invasivas, que podrían conducir al diagnóstico de la enfermedad.

Algoritmo para el diagnóstico de la FOD (Pistas)

1. Cuando la fiebre tiene menos de 6 meses de evolución el grupo de las causas infecciosas tiene mayor peso y debe siempre ser explorado. En caso que hubiera indicios de posible sepsis sería obligado indicar los cultivos necesarios: hemocultivos, urocultivos, bilicultivos u otros, así como investigaciones serológicas para las distintas enfermedades bacterianas o virales.. De igual manera debe considerarse la realización de ecocardiogramas para la búsqueda de alteraciones valvulares sugestivas de endocarditis bacteriana.
2. Si los exámenes complementarios detectan: anemia, leucopenia, trombocitopenia, aislados o en combinación, se impone realizar medulograma y biopsia de cresta iliaca (Hot, 2009).
3. En ocasiones existen síntomas y signos que orientan a una enfermedad del tejido conectivo-vasculitis, lo que hace necesario investigaciones como: factor reumatoide, ANA, Anti-DNA y ANCA, entre otros anticuerpos, así como biopsia de piel y músculo o de otra víscera, de acuerdo a la posible sospecha.

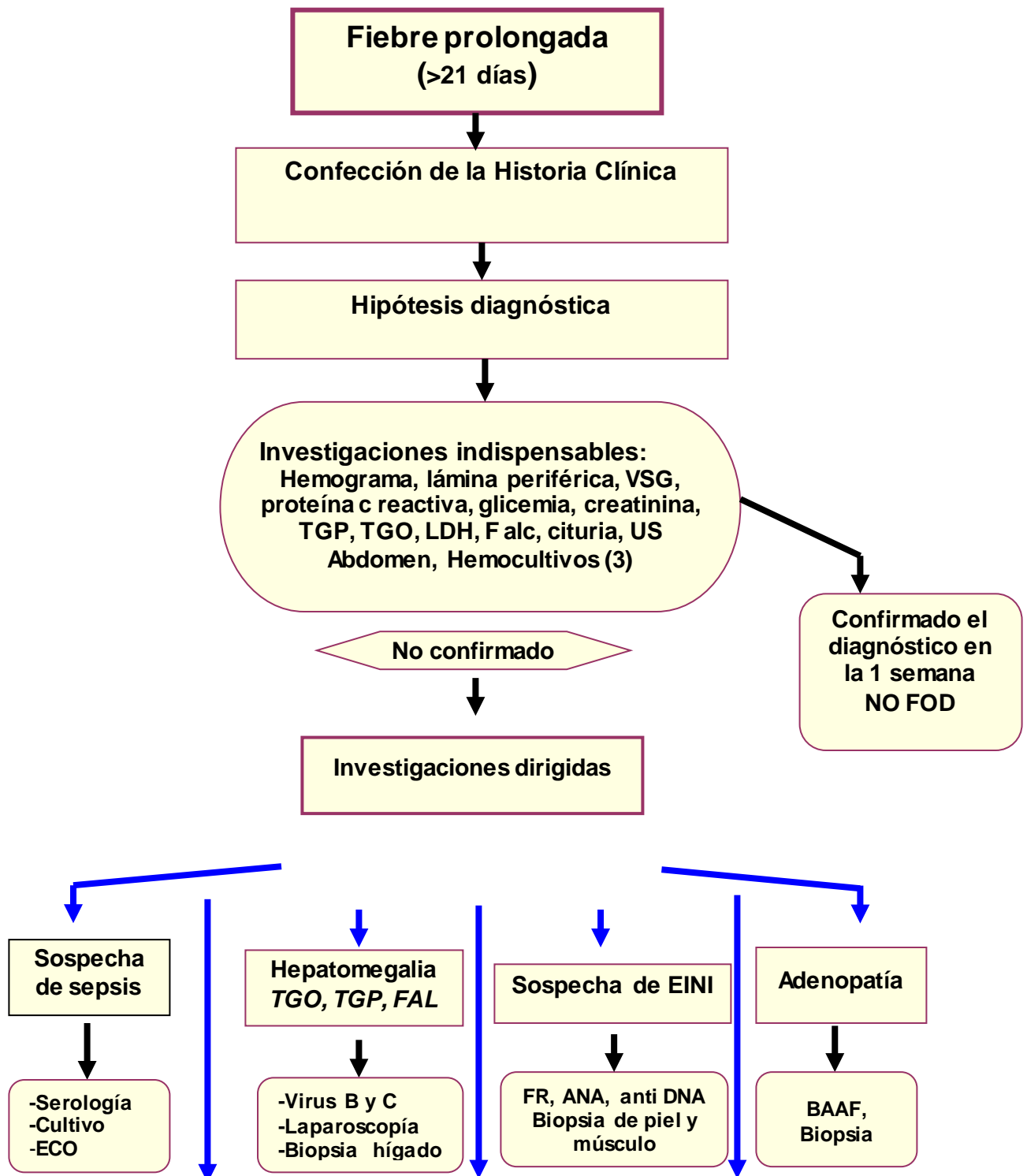
4. Las vasculitis suelen ser entidades de difícil diagnóstico que requieren de un interrogatorio preciso y dirigido. En el caso particular de la Arteritis de Células Gigantes o Arteritis Temporal, relativamente frecuente como causa de FOD en mayores de 60 años; está indicada la realización de biopsia de arteria temporal, tomándose un fragmento no menor de 3 cm., ante una sospecha bien fundamentada.
5. El ultrasonido diagnóstico (USD) y la tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen juegan un papel fundamental dentro de las investigaciones a realizar. No solo ponen en evidencia tumores, abscesos, adenopatías u otras lesiones que hacen obligatorio realizar una toma de muestra de biopsia para definir su etiología y relación con la causa de la fiebre, sino que permiten a realización del proceder de manera dirigida y mínimamente invasiva.
6. Varias enfermedades gastrointestinales pueden ser causa de FOD, en particular las enfermedades inflamatorias intestinales (colitis ulcerativas y la enfermedad de Crohn) que en ocasiones cursan con pocas manifestaciones intestinales y se hace necesario el diagnóstico a través de estudios radiológicos y/o endoscópicos. Muchas veces la única pista diagnóstica es

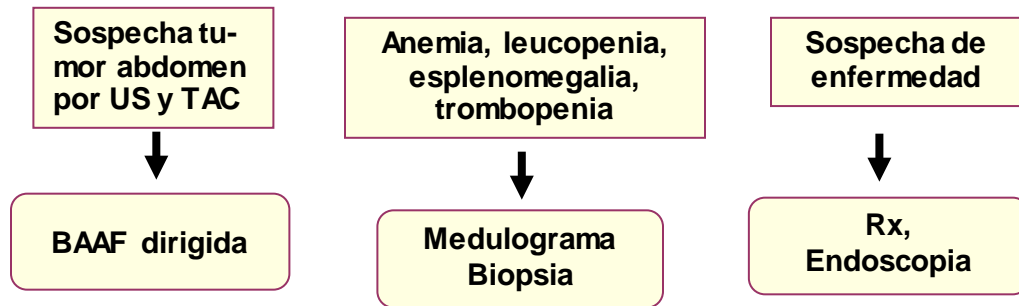
7. el hallazgo de una anemia ferropénica en el contexto de la fiebre, en ausencia de manifestaciones gastrointestinales.

Siguiendo este algoritmo se puede identificar la enfermedad causante de la FOD en un grupo importante de pacientes. No obstante, todas las series de casos reportan del 15 al 51 % de casos **sin diagnóstico**.

La evolución de los pacientes puede ser a la aparición en el tiempo de nuevas pistas que permitan arribar al diagnóstico, a la desaparición de la fiebre de manera definitiva y espontánea, quedando siempre el enigma de su etiología; o al deterioro progresivo del estado del enfermo que pudiera incluso terminar con la muerte. Los casos sin diagnóstico deben ser seguidos en consulta externa, con exámenes periódico básicos, orientando la realización de investigaciones específicas, según la aparición de pistas clínicas y/o complementarias.

ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA FOD





Consulta externa

Se crea una consulta para valorar los casos remitidos desde los policlínicos del área, Hospitales Provinciales y Nacionales, así como los remitidos de las consultas del hospital y casos dados de alta que requieran un seguimiento temporal. Los casos sin diagnóstico serán citados mensualmente en busca de pistas clínicas o de medios diagnósticos que permitan definir el diagnóstico.

Criterio de Ingreso

Los pacientes remitidos a la consulta hospitalaria o interconsultados de otros servicios del hospital con fiebre prolongada con sospecha de FOD o fiebre de corta duración con sospecha de FOD con los criterios de Durack se ingresarán en el servicio de Medicina Interna.

Conducta terapéutica.

Debido al número de enfermedades que pueden abarcar esta patología, no es posible asignar una conducta terapéutica unicista, para todas ellas.

Indicadores

INDICADORES DE ESTRUCTURA		Estándar
Recursos humanos	% de completamiento de personal calificado y personal auxiliar entrenado en el tema del PA	> 95 %
Recursos materiales	% de aseguramiento del instrumental y equipos médicos	> 95 %
	% de disponibilidad de los medicamentos expuestos en el PA	> 95 %
	% de disponibilidad de recursos para los estudios del PA	> 95 %
Recursos Organizativos	% de disponibilidad del diseño organizativo para aplicar el PA	> 95 %
	% de planillas para la recogida de datos del PA	100 %
	% de base de datos electrónica	100 %
INDICADORES DE PROCESOS		Estándar
% de pacientes ingresados con criterios de posible FOD remitidos de consulta o de otros hospitales		>90 %
% de pacientes a los cuales se les indicarán las investigaciones indispensables, el primer día de ingreso		100%
% de pacientes a los cuales se les indicarán las investigaciones dirigidas, al no confirmarse el diagnóstico, después de las investigaciones indispensables		100%
INDICADORES DE RESULTADOS		Estándar
% de pacientes con sospecha clínica de cáncer, que fueron diagnosticados		80 - 90%
% de pacientes en quienes se logró el diagnóstico de FOD por infecciones		≥ 90%
% de pacientes con sospecha clínica de enfermedades inflamatorias no infecciosas, en los que se diagnosticó la variedad de este grupo		80 - 90%
% de pacientes que permanecieron sin diagnóstico, después de realizadas todas las investigaciones indispensables		20 - 30%

Bibliografía

- Arnaud H., I Jaison, G. Charlot, R French et.al. (2009). Yield of bone marrow examination in diagnosing the source of fever unknown origin. *Arch Intern Med*, 169. 2018-23.
- Ben-Baruch., S., Canaani, J., Braunstein, R. et al (2012). Predictive parameters for a diagnostic bone marrow biopsy specimen in the work-up of fever of unknown origin. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87:136–142
- Bleeker-Rovers ChP., Vos FJ, de Kleijin EMHA, Mudde AH, Dofferhoff TSM, Richter C, et al .(2007): A prospective multicenter study on fever of unknown origin. *Medicine*; 86: 26-38.
- Bleeker-Rovers,CP., van der Meer,JW,Oyen, WJ. (2009): Fever unknown origin; *Semin Nucl Med*; 39(2):81-7
- Cunha,B.A., Lortholary,O. Cunha,C.B.(2015).Fever Unknown Origin: A Clinical Approach. *The American Journal Medicine*, 128. p: 1115-1138
- Ergonul, O., Willke, Azap A, et.al. (2005): Revised definition of fever unknown origin: limitations and opportunities. *J. Infect*; 50:1-15
- Horowitz., HW.(2013). Fever Unknown Origin or Fever of Too Many Origins? *N.Engl J Med*, 368:p 197-199
- Hayacagua., K. Ramasamy, B.(2012). Fever Unknown Origin:An Evidence-Based-Review. *Am.J. Med. Sciences*, 344 (4), p 307-316
- Kayoko Hayakawa, MD, PhD, Balaji Ramasamy, MBBS and Pranatharthi H. Chandrasekar, Kayoko Hayakawa, MD, PhD, Balaji Ramasamy, MBBS and Pranatharthi H. Chandrasekar (2012) Fever of Unknown Origin: An Evidence-Based Review. *The American Journal of the Medical Sciences* _ V 344, 4, p 307-316

- Mourad O., Palda V, Detsky A.(2003): A comprehensive evidencie-Based approach fever of unknown origin. Arch Intern Med; 163:545-551
- Naito T., Mizooka M, Misumoto F, et al (2013).Diagnostic workup fo fever of unknown origin: a multicenter collaboratiove study. BMJ open; 3::e003971.
- Petersdorf, R., Fever unknown origin. An old friend revisited (1961): Rch Intern Med; 152: 21-22
- Roca Campaña V., H. Rodríguez Silva .(2007): Fiebre de Origen Desconocido. Forma de presentación de los linfomas malignos. An Med. Interna (Madrid); 24 (11): 531-534. (x)
- Schchneidewind., A. (2009): Infections as causes of fever unknowon origin. Interniist (Berl); June:50(6)]: 659-67
- Tollia, Jill. L.G.Smith (2007): Fever of Unknown Origin: Historical and Physical Clues to Making the Diagnosis. Infect Dis Clin N Ame; 21: 917-936
- Zenoneas Cau T. (2006): Fever of unknown in adults: Evaluation of 144 cases in a non-university hospital. Scandinavian Journal of infectious Diseases: 38: 632-638

ANEXO 1

CRITERIOS DE FOD DE DURACK

Categoría de FOD	Definición
Clásica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Temperatura >38,3°C (100,9°F) 2. Duración >3 semanas 3. Evaluación de al menos 3 visitas ambulatorias o 3 días en el hospital
Nosocomial	<ol style="list-style-type: none"> 1. Temperatura >38,3°C 2. Paciente hospitalizado >=24 horas pero no fiebre o incubación en la admisión 3. Evaluación de al menos 3 días
Inmunodeficiente (neutropénico)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Temperatura >38,3°C 2. Recuento de neutrófilos <=500 por mm³

	3. Evaluación de al menos 3 días
Asociada a HIV	<ol style="list-style-type: none">1. Temperatura $>38,3^{\circ}\text{C}$2. Duración de >4 semanas para pacientes ambulatorios, >3 días para internados3. Infección por HIV