

Fiebre de origen desconocido

Fever of unknowns origin

Dr. Rafael Pila Pérez; Dr. Rafael Pila Peláez; Dra. Carmen Guerra Rodríguez; Dr. Luis Vázquez Pérez

Hospital Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio longitudinal, retrospectivo, de un universo de 1 610 pacientes ingresados en el servicio de medicina del Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Manuel Ascunce Domenech, en la provincia de Camagüey, en el período comprendido entre enero de 1990 a enero del 2000 con el diagnóstico de fiebre de origen desconocido (FOD). Se seleccionaron aleatoriamente 45 pacientes que constituyeron el material de este trabajo, todos cumplieron los criterios establecidos por Petersdorf y Beeson. Se analizaron y discutieron los siguientes parámetros: causa, grupos de edades, sexo, color de la piel, procedencia, tipo semiológico de la fiebre, así como los hallazgos clínicos y los exámenes complementarios fundamentales en la brucelosis y la tuberculosis. La distribución por grupo, en razón de su causa fueron: infecciones (64, 1 %); neoplasias (17, 6 %) y conectivopatías (4, 4 %) y por último, en seis pacientes (13, 3 %) no se pudo demostrar la causa de la fiebre.

DeCS: FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO.

ABSTRACT

A longitudinal, retrospective study of a universe of 1,610 patients admitted in the service of medicine at Manuel Ascunce Domenech Provincial Hospital of Camagüey province, within the period from January 1990 to January 2000, with the diagnosis of fever of unknown origin (FUO) was carried out. Forty five patients were randomly selected that constituted the study material, all adjusted to the established criterion by Petersdorf and Beeson. Group distribution, as to its etiology was infections, 64, 1 %; neoplasms, 17, 6 % and connectivopathies, 4, 4 % and finally in six patients (13, 3 %) it was not possible to show the fever cause. The following parameters were analyzed and discussed: etiology, age group, sex, race, origin, semiologic type of fever, as well as the clinical findings and main complementary exams for brucellosis and tuberculosis.

DeCS: FEVER OF UNKNOWN ORIGIN.

INTRODUCCIÓN

El crecimiento acelerado de las especialidades médicas, la dedicación personal tecnicada y la forma de distribución de los enfermos por los servicios de admisión hospitalaria, hace que la labor del internista se centre más cada día sobre cuadros sistémicos y procesos difícilmente clasificables. Es un hecho habitual que enfermedades comunes se presenten de forma atípica con síndrome febril como principal protagonista, hasta tal punto que la fiebre de origen desconocido, considerada incluso como un nuevo síndrome, es uno de los problemas diagnósticos más complejos, frecuente causa de frustración que pone en entredicho la sagacidad del clínico, ya que el diagnóstico, a veces indemostrable, se demora con frecuencia durante meses sin poder dar más explicación que nuestra ignorancia sobre la situación.

La fiebre de origen desconocido (FOD) es un síndrome en el cual se pueden manifestar trastornos comunes y, en general, enfermedades no raras. La relimitación del concepto para la selección de casos de FOD está en función de los criterios seguidos. En el presente trabajo se han adoptados los criterios de Petersdorf y Beeson,¹ establecidos en 1961, por tener más rigor que otros y estar uniformemente aceptados en la literatura, incluso en este medio.² Estos criterios son: a) enfermedad de más de tres semanas de duración, b) fiebre superior a 38, 3

°C en varias ocasiones, y c) diagnóstico oscuro después de una semana de estudio hospitalario. De este modo se eliminan procesos cuyo diagnóstico es obvio, como entidades febriles de causa rápidamente reconocibles, a saber: infecciones bacterianas comunes, rickettsiosis benignas, enfermedades virales y la denominada hipertermia habitual. También queda excluido el problema, tan preocupante hace décadas, de las febrículas.³

En este trabajo se analizan 45 pacientes de FOD y se hace énfasis en las características más importantes de las mismas.

MÉTODO

Se realizó un estudio longitudinal retrospectivo de un universo de 1 610 pacientes ingresados en el servicio de medicina del Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Manuel Ascunce Domenech, en la provincia de Camagüey en el período comprendido entre enero de 1990 a enero del 2000, con el diagnóstico de FOD (fiebre de origen desconocido). Se seleccionaron aleatoriamente 45 pacientes que constituyeron el material de trabajo. En todos los pacientes se disponía de historia clínica y complementarios como: hemograma con diferencial, velocidad de eritrosedimentación globular, hemoquímica fundamental, enzimas séricas (TGO, TGP, fosfatasa alcalina) seroaglutinaciones, hemocultivo incluyendo medio adecuado para brucellas y anaerobios, cultivo de orina, Mantoux, radiografía de tórax, Survey óseo, cultivos y baciloscopia de esputo cuando se obtuvo muestra. Con estos datos no hubo orientación diagnóstica y se realizaron otras pruebas no invasivas (seroinmunológicas, bacteriológicas y radiológicas). En pacientes en que no fueron concluyentes se acudió a técnicas agresivas como laparoscopia y biopsias dirigidas con ultrasonido y tomografía axial computarizada (TAC), si con todo ello no existió evidencia de FOD, se recurrió a la laparotomía exploradora.

Se valoraron los siguientes parámetros: causa, diagnóstico final, edad, sexo, color de la piel, procedencia, ocupación, tipo de fiebre, síntomas y signos de las principales entidades, así como sus exámenes fundamentales. Se aplicaron las pruebas estadísticas (Test de hipótesis de proporción y distribución de frecuencia) asumiendo valores significativos $P \leq 0,05$. Se empleó el paquete estadístico Microstad.

RESULTADOS

El diagnóstico final de los 45 pacientes de la serie de FOD, aparecen en la siguiente tabla.

Tabla 1. Diagnóstico final de la FOD

Diagnóstico	No. de pacientes	%
Brucelosis	12	26,6
TB pulmonar	7	15,5
Neoplasias (pulmón, hígado y riñón)	4	8,8
Fasciola hepática	3	6,6
Linfoma	3	6,6
Endocarditis bacteriana	2	4,4
Sepsis hematogena	2	4,4
Lupus eritematoso sistémico	1	2,2
Artritis reumatoide	1	2,2
Absceso tubárico	1	2,2
Meningococcemia	1	2,2
Paludismo	1	2,2
Leucosis mieloide crónica	1	2,2
Causa indeterminada	6	13,3
Total	45	100

Fuente: Expedientes clínicos. $P \leq 0,05$.

La edad osciló entre 15 y 74 años con edad media de 39 años, pero la edad predominante estuvo entre 15 y 44 años (64, 4 %), lo que resultó significativo ($P \leq 0,05$), también fue importante la cantidad de enfermos entre 45 y 64 años, con 14 enfermos (31, 1 %). Predominó el sexo masculino con 32 pacientes (71, 1 %) y sólo 13 mujeres (28, 8 %). El color de la piel con mayor prevalencia fue blanca con 38 pacientes (84, 4 %) y solo siete negros (15, 5 %)

De estos enfermos 22 (48, 8 %) fueron de área rural y 22 urbana (48, 8 %) y un paciente extranjero (2, 2 %).

En cuanto a la ocupación, los obreros agrícolas resultaron los más frecuentemente afectados con 10 (22, 2 %), seguido de los trabajadores por cuenta propia en siete oportunidades (15, 5 %); llamó la atención que los profesionales y jubilados representaron el 1, 3 % de la estadística.

En la tabla 2 apreciamos el tipo de fiebre de los enfermos; el tipo semiológico de fiebre más frecuente fue la intermitente con 18 pacientes (40, 1 %), seguido de la fiebre recurrente en 17 (3, 8 %).

Tabla 2. Tipo de fiebre

Grupo de edades	No. de pacientes	%
Intermitente	18	40,1
Recurrente	18	37,8
Remitente	7	15,5
Continua	3	6,6
Total	45	100

Fuente: Expedientes clínicos $P \leq 0, 05$

Los síntomas y signos en la brucelosis y sus principales alteraciones en exámenes complementarios, se observan en las tablas 3 y 4; mientras que los hallazgos clínicos y sus principales resultados patológicos en la tuberculosis pulmonar se exponen en las tablas 5 y 6.

Los hallazgos clínicos más frecuentes encontrados en la brucelosis fueron: síndrome general en nueve pacientes (75 %), artralgias en nueve (75 %) y dolor lumbar en ocho enfermos (66, 6 %). Los exámenes complementarios positivos que con mayor frecuencia se mostraron fueron: Rosa de Bengala y serología lenta, ambos en ocho pacientes cada uno (66, 6 %), seguido del hemocultivo en enfermos (50 %). En el caso de la tuberculosis pulmonar, las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron el síndrome general y tos en siete enfermos cada uno (100 %).

En cuanto a la evolución, fallecieron siete pacientes (15, 5 %) tres por neoplasias (pulmón, hígado y riñón), uno por tuberculosis complicada, uno por leucopenia y dos pacientes con linfoma de Hodgkin, respectivamente; además de tres enfermos que se desconocieron sus resultados por traslado a otros hospitales.

Tabla 3. Hallazgos clínicos en la brucelosis

Manifestaciones clínicas	No. Pacientes	%
Síndrome general	9	75
Artralgia	9	75
Dolor lumbar	8	66,6
Cefalea	7	58,3
Escalofríos y sudoraciones	6	50
Esplenomegalia	6	50
Hepatomegalia	2	16,6
Parálisis facial	1	8,3
Expedientes clínicos		

Tabla 4. Complementarios positivos en la brucelosis

Manifestaciones clínicas	No. Pacientes	%
Rosa de Bengala	8	66,6
Serología lenta	8	66,6
Hemocultivo	6	50
Ecografía abdominal	6	50
Leucocitosis	5	41,6
VSG acelerada	5	41,6
Hemoglobina < 10 g/l	4	33,3
Biopsia	1	8,3
Expedientes clínicos		

Tabla 5. Hallazgos clínicos en la TB pulmonar

Manifestaciones Clínicas	No. Pacientes	%
Síndrome general	7	100
Tos	7	100
Expectoración hemoptoica`	6	85,7
Disnea	6	85,7
Estertores húmedos y murmullo vesicular disminuido	6	85,7
Escalofríos y sudoraciones	5	71,4
Adenopatías	5	71,4
Esplenomegalias	3	42,8
Hepatomegalia	2	28,5

Fuente: Expedientes clínicos

Tabla 6. Complementarios positivos en la TB pulmonar

Complementarios	No. de Pacientes	%
Rx de tórax	7	100
Biopsia	7	100
VSG acelerada	6	85,7
Espujo BAAR	5	71,4
Hemoglobina < 10 g/l	4	57,1
Ecografía abdominal	3	42,8

Fuente: Expedientes clínicos

DISCUSIÓN

Según su causa final pueden considerarse cinco grandes grupos de FOD: infecciones, conectivopatías, neoplasias, origen diverso y causa no determinada.^{1, 4} La infección es la causa más común de este síndrome. En esta serie la fiebre resultó de origen infeccioso en 29 pacientes (64, 1 %), algo superior a la descrita en la

literatura que varía entre 35 y 43 %.^{1, 4, 5} En diversos trabajos que siguen se expresan otros criterios distintos de FOD en relación con el porcentaje que es menos uniforme al oscilar entre el 22 y 74 %.⁶ Dentro del capítulo de las infecciones se destaca, en primer lugar, la brucelosis, que en esta casuística representa el 26, 6 % y, en general, varía entre 3, 5 y 17 %.⁷ La infección tuberculosa con siete enfermos (15, 5 %) representó la segunda causa de FOD, cuya incidencia fluctúa entre 26 y 33 %.^{1, 4, 8} Es de señalar que de estos pacientes, cinco presentaron afectación ganglionar, uno hepático y otro peritoneal. Junto a estas dos entidades encontramos dos endocarditis infecciosas, dos sepsis hematógenas, un absceso tubárico, una meningococcemia y uno de paludismo. Como causa infecto-contagiosa, tres pacientes de fasciolosis hepática fueron reportados en este estudio, parasitosis que puede presentarse clínicamente como FOD.⁹

Las conectivopatías representaron el 4, 4 % de esta investigación y fueron el 15 % de las entidades causantes de FOD en la literatura revisada.^{1, 4, 10} El comienzo clínico como FOD del lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide, considerado frecuente por otros¹¹ es raro en este trabajo.

Como causa de FOD, las neoplasias aparecen en diversas series publicadas con una incidencia relativamente constante, alrededor del 20 %^{1, 4, 12)}, y representaron en ellos la segunda causa de FOD. En esta investigación las neoplasias (hígado, pulmón, riñón, linfoma y leucosis mieloide crónica) con el 17, 6 % representaron la segunda causa de esta serie, de ellos los linfomas, sobre todo la enfermedad de Hodgkin, es una causa frecuente de FOD como sucedió en este trabajo y otros estudios;¹³ igual ocurre con las neoplasias de pulmón, hígado y riñón que en ocasiones debutan por fiebre, muy raro en las leucosis agudas o crónicas.^{7, 12, 13}

En el grupo de causas de FOD se señalan los que otros autores llaman grupos misceláneos y en los que se indican algunos procesos tales como: hepatitis granulomatosa, enfermedad inflamatoria intestinal, fiebre ficticia, cirrosis hepática, hepatitis alcohólica, tiroiditis subaguda, fiebre por drogas y tromboembolismo pulmonar.^{1, 7, 8, 12, 14}

Por último, existe un grupo que abarca alrededor del 8 % de los afectados en que no puede establecerse el diagnóstico causal, pese a múltiples exploraciones realizadas, incluso después de la autopsia.¹² Esta incidencia es del 13, 3 % en esta investigación, algo superior a la de otros autores que oscila entre 7 y 9 %, ^{1, 6} con excepción de Masana que obtiene un 47 %.

En la FOD suele existir similar distribución respecto al sexo,⁶ aunque Deal⁴ encuentra proporción 2/1 varón-hembra. En este estudio encontramos 29 afectados (64, 4 %) con edad inferior a 44 años y, en conjunto, desciende la frecuencia

conforme avanza la edad. Detectamos alta incidencia en la segunda década, mientras que para otros autores ¹⁶ está entre 41-50 años. Al igual que en este estudio otros autores ^{6, 7, 10} señalan un predominio en los varones y en edades inferiores a treinta años.

En cuanto al color de la piel, la mayor incidencia fue la blanca, esto puede estar en relación con las características étnicas de nuestra provincia (Camagüey), más que la predisposición por alguna de ellas a una enfermedad en particular.

La ocupación tiene un valor epidemiológico importante al igual que la procedencia sobre todo en las enfermedades zoonóticas como la brucelosis. La mayoría de los enfermos con FOD de este estudio son de causa infecciosa y tienen contacto con animales. Sin embargo, la mayoría de los pacientes tuberculosos procedían de áreas urbanas.

La fiebre intermitente fue la más frecuente 40, 1 % en este trabajo, mientras que otros autores señalan a la fiebre recurrente como la más común. ^{6, 16} Es de señalar la rareza de la fiebre sostenida o continua en la FOD, ¹⁶ registrada solamente en tres de los pacientes en este estudio.

Los síntomas más frecuentes en esta casuística (solo se precisó la brucelosis y la tuberculosis) y en la literatura revisada son el síndrome general, dado por astenia, anorexia y pérdida ponderal significativa, además de los escalofríos, sudoraciones y las algias que acompañan a la fiebre. Según algunos autores ^{4, 16} estos síntomas son más frecuentes en las infecciones que en otros grupos. Los signos que se recogen de forma predominante fueron las adenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia, datos que se confirman en otras investigaciones. ^{6, 7, 8, 17}

En cuanto a las pruebas utilizadas, en la presentación más abigarrada de las neoplasias justifica el que los enfermos de este grupo precisaron de estudios más exhaustivos para llegar al diagnóstico. En la controversia existente en la literatura en relación con la eficacia comparada entre la ecografía abdominal, TAC (tomografía axial computarizada) y resonancia magnética nuclear, ¹⁸ en este estudio resultaron de mayor utilidad las dos primeras técnicas, aunque no contamos con resonancia magnética.

Al igual que otros autores ^{13-16, 19} podemos afirmar que las exploraciones invasivas son más útiles. La biopsia de cualquier localización (según la enfermedad) está cobrando cada vez mayor importancia, como lo demuestra este trabajo y es afirmado por diversos autores. ^{18, 19} El estudio de médula ósea que otros proponen, manifiesta que sea realizado aún sin alteraciones hematológicas periféricas ¹⁹ y resultó útil en dos casos de esta investigación para establecer el diagnóstico. Aparte de estos y otros métodos agresivos, la laparoscopia, la biopsia y la laparotomía han

resultado de gran utilidad y al realizarlas se ha obtenido una eficacia del 33 % y 66 %, respectivamente.^{20, 21}

CONCLUSIONES

1. Predominó la edad de 15-45 años, el sexo masculino y el color de la piel blanca.
2. La procedencia rural y urbana alternaron en frecuencia en igual proporción
3. El obrero agrícola fue la ocupación que predominó, siguiéndole en orden de frecuencia, el trabajador por cuenta propia y el ama de casa.
4. El tipo semiológico de fiebre más frecuente fue la fiebre intermitente, seguida de la fiebre recurrente.
5. El diagnóstico predominante fue la brucelosis, y en segundo lugar la enfermedad tuberculosa.
6. Dentro de los hallazgos clínicos encontrados en la brucelosis fueron frecuentes el síndrome general, las artralgias y el dolor lumbar. Los exámenes complementarios que con más sistematicidad reafirmaron el diagnóstico fueron: Rosa de Bengala, serología lenta en busca de *Brucellas* y el hemocultivo.
7. En la tuberculosis pulmonar fueron frecuentes el síndrome general, la tos, la expectoración hemoptoica y la disnea, así como las alteraciones en la auscultación (murmullo vesicular disminuido y estertores húmedos). La radiografía de tórax y la biopsia, fueron las pruebas diagnósticas de certeza más frecuentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Petersdorf R, Beenson PB. Fever of unexplained origen. Report of 100 cases. *Medicine*. 1961;40:1-30.
2. Pérez Caballero D, Rodríguez Silva H. Fiebre de origen desconocido. *Rev Cubana Med*. 1992;31:120-30.
3. Marañón G. Diagnóstico diferencial (Manual). 2ed. Madrid: Spasa-Calpe; 1951.
4. Deal W. Fever of unknow origin. Analysis of 34 patients. *Postg Med*. 1991;50:182-8.
5. Bruschi J, Weinstein L. Fiebre de origen desconocido. *Clin Med Norte Amer*. 1988;5:1327-41.
6. Sheon R, Van Omnen R. Fever of obscure origen. Diagnosis and treatment based on a series of sixty cases. *Amer J Med*. 1963;34:486-9.

7. Barbado Hernández F, Gómez Molero L, Vázquez Rodríguez J, Gil Aguado A, García Seoane J. Fiebre de origen desconocido. Estudio de 56 casos. Análisis etiológico, clínico y biológico. *Rev Clin Esp.* 1980;157:401-6.
8. Bottiger L, Nordenstam H, Wester P. Disseminated tuberculosis as a cause of fever of obscure origin. *Lancet.* 1992;30:570-5.
9. Aguirre Errasti C, Valerdi Álvarez E, Pastor Rodríguez A, De La Riva Aguinaco C, Álvarez Blanco A, Flores Torre M, et al. Fasciola hepática. Estudio de 7 pacientes. *Med Clin.*1978;71:14-8.
10. Gleckman R, Crowley M, Espósito A. Fever of unknown origin:a view from the community Hospital. *Amer J Med Sci.* 1987;274:21-8.
11. Barcelo Reverter P. Conceptos actuales sobre el lupus eritematoso diseminado. *Síntesis Médica.* 1993;11:325-9.
12. Molavi A, Weinstein L. Hiperpirexia persistente de origen oscuro: algunos comentarios sobre causa y diagnóstico. *Med Clin North AMER.* 1985;3:379-80.
13. Kauffman C, Jones P. Diagnosis of fever of unknown origin in older patients. *Geriatrics.* 1989;39:46-51.
14. Jacoby J, Swartz M. Fever of determined origin. *New Engl J Med.* 1986;289:1407-11.
15. Masana L, Clotet B, Cuxart A, Vilaseca J, Guandia J. Valor de la biopsia hepática en el diagnóstico del síndrome febril de origen desconocido. Granada: Comunicación al XIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna;1998.
16. Moya Mir M, Barbadilla R, Mosquera J, González Serrano M. Fiebre de origen desconocido. Análisis de 58 casos. *Rev Clin Esp.* 1986;141:119-23.
17. Mercado Rodríguez U, Witizar Lugo V, Rozen Fuller E. Fiebre de origen desconocido. Diagnóstico y tratamiento basados en 32 casos. *Rev Clin Esp.* 1989;144:361-8.
18. McNeil B, Sanders R, Alderson P. A prospective study of computed tomography, ultrasound and gallium imaging in patients with fever. *Radiology.* 1995;139:647-53.
19. Larson E, Feate Herstone H, Petersdorf R. Fever of undetermined origin. Diagnosis and follow up of 105 cases.1980-1990. *Medicine.* 1992;71:269-92.
20. Solis Herruzo J, Benita V, Morillas J. Laparoscopy in fever of unknown origin. Estudy of 70 cases. *Endoscopy (New York).* 1991;23:207-10.
21. Greenall M, Gough M, Kettlewell M. Laparotomy in the investigation of patients with pyrexia of unknown origin. *Br J Surg.* 1996;70:356-67.

Recibido: 6 de abril de 2002

Aprobado: 5 de mayo de 2002

Dr. Rafael Pila Pérez. Especialista de II grado en Medicina Interna. Hospital Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.