

Nuevas ideas sobre la fiebre

I. INTRODUCCION

ALBERTO LIFSHITZ*

Cuando se incluye en el título de un simposio la palabra "nuevo" o cualquier otro concepto equivalente, se tiene el riesgo, no sólo de parecer petulante, sino también de que su contenido no parezca congruente para quienes están al tanto de los avances en el campo específico al que se está haciendo referencia; en otras palabras, puede ocurrir que lo que aquí se menciona como nuevo no les parezca tanto a algunos de los lectores. Y es que, como casi todos los adjetivos, "nuevo" tiene una connotación relativa.

Considerando la larga historia de la fiebre, los conocimientos generados en los últimos diez años tienen que considerarse nuevos, aun cuando algunos de ellos sean ya del dominio de muchos médicos. Aceptemos que lo nuevo no es lo desconocido para los lectores, sino lo que ha cambiado recientemente las concepciones tradicionales.

En efecto, la fiebre es un fenómeno muy antiguo, tanto desde el punto de vista histórico como del fi-

logénético. Se reconoce como manifestación de enfermedad, incorporada a las concepciones de la medicina, prácticamente en todas las civilizaciones de las que se tienen testimonios, pero tal vez los hitos en esta historia son: la descripción hipocrática de los distintos tipos de fiebres; la invención del termómetro; la aplicación de la termometría clínica al diagnóstico de diversas enfermedades; la incorporación de las teorías fisiológicas de la termorregulación a la explicación de la fiebre; la integración, en un sola unidad sindrómica, del frío, el calor, el temblor y el sudor, y, en nuestro siglo, la caracterización de los pirógenos y de la acción pirogénica.¹

La aparición de fiebre en animales ectotérmicos-poiqilotérmicos se asocia con cambios evidentes de conducta. La inyección de pirógenos en los reptiles provoca un movimiento en busca de calor ambiental, que termina por elevar la temperatura del animal por arriba de lo normal, y este cambio de conducta parece relacionarse con una mayor supervivencia en condiciones experimentales.² La fiebre se ha preservado en la evolución filogenética por lo menos durante 400 millones de años, y las respuestas biológicas al pirógeno endógeno parecen no respetar especies, órdenes o clases, lo que ha hecho pensar que representa alguna ventaja evolutiva.³

Entre las nuevas ideas sobre la fiebre existen muchas que no serán consideradas en este simposio,

Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 10 de junio de 1987.

*Académico numerario. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

pero sólo por falta de tiempo y no porque carezcan de interés. Entre las que no se analizarán aquí pueden contarse: los efectos de la fiebre sobre el funcionamiento global del organismo y sobre cada una de sus partes, estudiados con procedimientos modernos; el significado biológico de la fiebre en el ser humano; la moderna termoterapia; la racionalidad y los procedimientos de la antipirexis; la energética y la bioquímica de la fiebre; los muy diversos mediadores humorales de la fiebre; la fiebre en el individuo "comprometido"; nuevas causas de fiebre; avances en fiebre experimental y seguramente varias más. Sólo se seleccionaron las siguientes ideas:

1. Su relación con los mecanismos de regulación térmica normal, especialmente en el recién nacido, como un acercamiento a la *ontogénesis* de la fiebre.

2. Su ubicación como parte de una respuesta global del organismo ante ciertas agresiones y su relación con los mediadores multifuncionales, en un enfoque relacionado con la *teleología* de la fiebre.

3. La identificación de distintos tipos de evaluación térmica, como una aportación a la *ontología* de la fiebre.

4. El estudio de pacientes febriles de diagnóstico difícil, utilizando los modernos procedimientos auxiliares, como una parte de la *pragmática* de la fiebre.

Referencias

1. ATKINS E: *Fever: the old and the new*. J Infec Dis, 1984; 149:339.
2. KLUGER MJ; RINGLER DH; ANVER MR: *Fever and survival*. Science, 1975; 188: 166.
3. KLUGER MJ: *Phylogeny of fever*. Fed Proc, 1979; 28:30.

II. TERMORREGULACION EN EL NEONATO

LUIS JASSO-GUTIERREZ*

En los organismos homeotérmicos, la producción de calor, el flujo sanguíneo subcutáneo, la sudora-

*Académico numerario. Jefatura de Servicios de Enseñanza e Investigación, Subdirección General Médica, Instituto Mexicano del Seguro Social.

ción y la respiración se encuentran de tal forma balanceados, que a pesar de los cambios que se suceden en la temperatura ambiental la temperatura corporal permanece constante.

El concepto más reciente de la regulación de la temperatura se basa en que existe un controlador central que recibe información de las temperaturas de varias partes del cuerpo, por lo cual se ha considerado al sistema termorregulatorio como de ingreso múltiple, en el que las variables controladas están en función de varias temperaturas locales, más que de la temperatura de un área específica y representativa del cuerpo. Además de los receptores cutáneos térmicos y los del área preóptica del hipotálamo, se han demostrado otros termosensores en la médula y en la cavidad abdominal, y más recientemente se han encontrado evidencias de receptores en la mucosa de las vías respiratorias. De acuerdo al sistema descrito, y a manera de ejemplo, la activación de los receptores cutáneos al frío es la fuerza principal que producirá y mantendrá la producción extra de calor y la vasoconstricción. Este proceso se encuentra apoyado por la activación de receptores internos al calor, que a su vez son la fuerza directriz para poner en funcionamiento los mecanismos de disipación del calor, como sudoración y vasodilatación.

Receptores térmicos

Cutáneos. Se encuentran distribuidos en toda la superficie corporal, encontrándose mayores acúmulos de receptores en la cara y en las manos. En situaciones de temperatura constante de la piel, la frecuencia máxima de descarga de los receptores al frío se encuentra entre los 16 y 32 grados centígrados, mientras que los correspondientes al calor están cercanos a los 45°C, respectivamente. La máxima frecuencia es positiva con los receptores al calor y negativa con los del frío dentro de límites de +30°C a -47°C, respectivamente. La máxima frecuencia de descarga es cuatro veces más alta en los receptores al calor que en los del frío. La respuesta de los termorreceptores cutáneos está en función de la temperatura de la piel, la velocidad y la dirección de los cambios en la temperatura y del tamaño del área estimulada.

Centrales. Se encuentran localizados en el hipotálamo, médula espinal, musculatura esquelética y dentro del abdomen. La estimulación local con calor en el área preóptica del hipotálamo estimula mecanismos disipantes del calor como vasodilatación y sudoración, al mismo tiempo que se inhiben acciones conservadoras del calor como son las reacciones metabólicas y la vasoconstricción, fenómenos que de manera inversa se producen cuando se realizan experimentos de estimulación del hipotála-

mo con frío. Respecto a la médula espinal y el tallo cerebral, se ha demostrado por medio de investigaciones electrofisiológicas, que también cuentan con receptores al calor y al frío, aunque en los referentes al frío se ha podido demostrar que son raramente estimulados bajo condiciones de temperatura naturales.

Vías de termosensibilidad ascendente (vía aferente)

Los termorreceptores cutáneos se conectan con el sistema nervioso central a través de los axones que corren dentro de los nervios cutáneos aferentes, que después de la decusación de las pirámides continúan por el tracto talámico espinal hasta llegar al tálamo, dando fibras colaterales a la formación reticular y al hipotálamo. Existe otra conexión, denominada el sistema de proyección talámico, que se origina de la formación reticular, proyectándose al hipotálamo por la vía del núcleo talámico medio. Los termosensores espinales se conectan con el hipotálamo posterior por medio de los axones que corren por la vía anterolateral de la médula espinal. Los termosensores del área preóptica también terminan en el hipotálamo posterior, aun cuando al parecer la vía no ha sido identificada.

Control del sistema efector

En el caso del hombre, la regulación de la temperatura por el sistema vasomotor, las glándulas sudoríparas, el sistema metabólico y la actividad física está controlada principalmente por la transmisión nerviosa, mientras que las hormonas actúan sólo en las modificaciones a largo plazo del sistema termorregulatorio.

Control de la termogénesis por escalofrío

En esta vía, después de dejar el hipotálamo, los axones corren caudalmente por el cerebro medio y el puente, donde contactan con la vía motora supraespinal que tiene sinapsis con las neuronas motoras del cuerno anterior de la médula espinal, por medio de lo cual los nervios motores de las raíces anteriores actúan sobre los músculos.

Control de la termogénesis sin escalofrío.

Está regida por el sistema nervioso simpático. Su transmisor es la noradrenalina, cuyo efecto es mediatizado a través de los receptores betaadrenérgicos de las membranas celulares de las células del tejido adiposo café, también conocido como grasa parda. Sus vías en el tallo cerebral y la médula no se han precisado aún. Se define en general a este tejido como cualquier tejido adiposo, que durante el desarrollo es capaz de liberar energía química en for-

ma de calor, y que cuando pierde este papel y sólo funciona como almacén y liberador de ácidos grasos, se transforma en el tejido adiposo blanco. Las mitocondrias de los adipocitos café son característicamente grandes y con estructura compleja. Se considera que este tejido es responsable, en el recién nacido, de una gran parte del control de su termogénesis y que representa aproximadamente 4 por ciento del total del tejido adiposo, que constituye de 10 a 12 por ciento del peso corporal al nacer.

Control del sistema vasomotor

Varía de región a región, de las que se han identificado tres: a) extremidades (dedos, manos, orejas, labios y nariz); b) tronco y extremidades proximales; c) cabeza. El flujo sanguíneo a través de las extremidades es controlado exclusivamente por vía de los nervios simpáticos noradrenérgicos, de tal forma que un incremento en el tono simpático causa vasoconstricción y su disminución vasodilatación. En contraste con las extremidades, el calor induce vasodilatación refleja en el tronco y extremidades proximales, mecanismo el cual es colinérgico y que actúa por la liberación de bradiquinina de las glándulas sudoríparas. Los nervios vasomotores tienen un ligero efecto sobre la frente y, para fines prácticos, no se produce vasoconstricción en respuesta al estrés por frío. Las glándulas sudoríparas son controladas por vía simpática colinérgica.

Regulación de la temperatura por actividad física

En el adulto, la actividad física desempeña un papel más importante en mantener la temperatura constante que lo producido por las reacciones autonómicas. Dado que el neonato nace con habilidades motoras reducidas, requiere del llanto para inducir la regulación indirecta de la actividad física.

Umbral de las reacciones metabólicas y vasomotoras

Debido a la elevada conductancia térmica de la coraza corporal de los neonatos, su temperatura de la piel es mayor que la del adulto a cualquier ambiente de temperatura que permita un flujo de calor en equilibrio. De tal forma, la producción extra de calor y la vasoconstricción máxima se logran y mantienen el neonato a una temperatura de la piel y central mayor que la del adulto, y el incremento en el consumo de oxígeno en relación a la temperatura promedio de la piel es también mayor en el neonato que en el adulto. Esta diferencia se explica en virtud de un mayor cociente de superficie corporal/masa del neonato, lo que propicia que el número de receptores cutáneos por unidad de masa corporal sea mayor en el recién nacido.

Umbral para la sudoración

La secreción máxima de sudoración es diferente en el neonato de término que en el desnutrido *in-utero* o en el prematuro. De tal forma que el umbral de temperatura para el inicio de la sudoración es mayor en el desnutrido *in-utero*, aunque rápidamente disminuye en los primeros días posteriores al nacimiento. En niños de menos de 210 días de edad gestacional, no se logra respuesta de sudoración aun cuando su temperatura rectal llegue a 38°C, lo que se ha interpretado como inmadurez de las glándulas sudoríparas, que tampoco responden a inyecciones intradérmicas de acetilcolina.

Mecanismos físicos de pérdida de calor

La conducción se refiere al paso de calor de los órganos internos productores del mismo hacia la superficie corporal y de ésta al material que está en contacto con la piel, como sería la ropa. La convección es la pérdida de calor por el aire que se mueve en contacto con la piel y la eliminación del aire entibiado hacia el exterior en la espiración. La radiación se refiere al paso del calor por un gradiente de temperatura que se produce entre la piel y las superficies más frías que la rodean. La evaporación de agua ocurre de manera insensible de la superficie de la piel y de la mucosa del árbol respiratorio hacia el aire espirado, y de manera sensible por la sudoración. De tal forma, las condiciones físicas del ambiente que influyen en la dirección del flujo del calor hacia su pérdida o almacenamiento son las correspondientes a la temperatura de las superficies de radiación y de contacto, las relativas a la humedad ambiental, y a la velocidad del aire.

Termoneutralidad térmica. Se refiere a una zona delimitada por una temperatura crítica superior y una inferior. La primera es aquella por arriba de la cual se inicia la pérdida de calor por evaporación, como consecuencia de la elevación de la temperatura ambiental; la segunda corresponde a la temperatura ambiental por debajo de la cual se incrementa la velocidad de producción de calor metabólico, con la finalidad de mantener un balance térmico.

Factores que influyen en la pérdida de calor

Radiación. Mientras más pequeño sea un niño al nacer, mayor será su pérdida de calor para un gradiente externo de temperatura dado, en virtud de su mayor área de superficie corporal por kilogramo de peso. En un adulto de 75 kg de peso, la superficie corporal es de 0.025 m²/kg, mientras que la de un neonato de 2 kg de peso es de 0.078 m²/kg.

Convección. La cantidad de calor que pierde el cuerpo es el resultado del peso, el calor específico y

la elevación de la temperatura del aire inspirado. De tal forma, a una temperatura del aire de 28°C, la pérdida es de 0.025 kcal/kg/h, y a 36°C es de 0.0066 kcal/kg/h, lo que representa 1.4 y 0.2 por ciento, respectivamente, del total de pérdida de calor a esas temperaturas. Estos resultados, comparados con una pérdida de calor para esos mismos casos debida a evaporación del tracto respiratorio que es de 5.4 y 10.2 por ciento respectivamente, indican que la pérdida de calor por convección respecto a la temperatura del aire inspirado sólo representa una pequeña fracción del tal del calor perdido por el tracto respiratorio (de 2 a 26%, dependiendo de la temperatura ambiental) y aun una fracción más pequeña, de alrededor de uno por ciento, de las pérdidas totales de calor del cuerpo. Fisiológicamente, los cambios de la superficie corporal por la postura y los movimientos corporales, aunque influyen en las pérdidas de calor por convección, son desde el punto de vista clínico de poca importancia, excepción hecha de los cambios en la ventilación/minuto cuando el niño está expuesto a un ambiente frío y seco.

Evaporación. Está influida por factores físicos como la humedad relativa, la velocidad del aire y el volumen de ventilación.

Conducción. Los factores externos que influyen en la pérdida de calor, están relacionados con la temperatura de las superficies que están en contacto con el cuerpo, así como con la conductividad térmica que posee el material en contacto con el cuerpo.

Ajustes del cuerpo en respuesta al frío

El neonato, y en especial el prematuro, a diferencia del adulto, no tiene la capacidad de adoptar la postura de flexión, que es uno de los mecanismos de respuesta al frío, en virtud de su pobre musculatura y de su menor fuerza para cambiar con éxito de postura. El siguiente paso es la reducción del flujo cutáneo como resultado de vasoconstricción periférica, lo que propicia disminución en la conductancia térmica, retardando de esta forma las pérdidas por conducción y convección. Simultáneo a este fenómeno ocurre incremento en la actividad del sistema nervioso simpático, lo que propicia la liberación de catecolaminas, destacando de ellas la noradrenalina, que producirá estimulación del tejido pardo del neonato, con la consecuente elevación del AMP cíclico, lo que llevará, al disparar los ciclos lipolíticos, a brindar al organismo de oxígeno y glucosa, que son altamente termogénicos. Simultáneamente, se incrementa la ventilación y la captación de oxígeno para cubrir las necesidades oxidativas de la glucólisis y la lipólisis. Dependiendo del grado y duración del estrés por frío y de sus posibilidades de

compensación, se presenta descompensación progresiva, manifestada por la caída de la temperatura central, insuficiencia respiratoria, apnea recorrente, insuficiencia cardiaca, exhaustión de los substratos metabólicos de lípidos y carbohidratos, ineficiente metabolismo anaeróbico con acidosis láctica, y finalmente, la muerte.

Ajustes del cuerpo en respuesta al calor.

Al igual que en la exposición al frío, los mecanismos que se producen son de una interacción compleja del sistema nervioso central con factores hormonales. Al extender su cuerpo, que es la posición casi habitual del niño prematuro, se amplía la superficie corporal, facilitando la pérdida de calor. Conforme el gradiente de temperatura externo disminuye y el gradiente interno se aproxima a 2°C, con elevación de la temperatura central hacia los 37.3°C, se produce un marcado incremento del flujo cutáneo hasta 200 ml/m²/min, lo que propicia elevación de la conductancia térmica. La sudoración aparece primero en la frente, después de alrededor de 35 a 40 minutos de exposición del niño a una temperatura ambiente de 37°C, y alcanza el valor máximo de pérdida de calor por evaporación cerca de los 120 minutos después del inicio de la sudoración. Los niños prematuros tienen una reacción similar a la de los desnutridos *in utero*. Después de la frente, el orden de aparición de los sitios de sudoración son los brazos, las manos, los muslos, los pies y finalmente el abdomen. El umbral de temperatura corporal con el que se inicia la sudoración disminuye y su producción máxima se incrementa conforme se tiene mayor edad gestacional.

Fiebre en el recién nacido

Es un hecho bien conocido que el recién nacido que sufre de infecciones graves, por ejemplo meningitis, gastroenteritis o septicemia, habitualmente no presenta fiebre, sino más bien hipotermia. Como se ve en otros trabajos de este simposio, en la respuesta febril a la infección interviene un pirógeno de origen leucocitario, que afecta la termorregulación hipotalámica, ajustándola a niveles más elevados. Parecen intervenir en este proceso las prostaglandinas del grupo E y la noradrenalina.

El neonato es capaz de activar los mecanismos efectores en respuesta al frío. Es decir, su incapacidad para responder a los pirógenos bacterianos cuando sufre infecciones graves, no se explica por defecto del sistema termorregulatorio, sino por defecto inmunológico relacionado con la incapacidad para formar pirógeno leucocitario.

Referencias

1. SINCLAIR JC: *Temperature regulation and energy metabolism in the newborn*. New York, Grune & Stratton, 1978.
2. COOPER KE; VEALE WL; KASTING N; PITTMAN QJ: *Ontogeny of fever*. Fed Proc, 1979, 38: 35.

III. HIPERTERMIA Y FIEBRE

ALBERTO LIFSHITZ

Los términos que se han utilizado para referirse a la elevación anormal de la temperatura del cuerpo comprenden los vocablos "calentura", "fríos", "calores", "sudores", "temblores", "pirexia", "hiperpirexia", "febrícula", "destemplanza", "causón", "bochorno", "terciana", "cuartana" y, desde luego, "fiebre" e "hipertermia". Aunque todos parecen referirse al mismo síndrome, cada uno destaca alguna característica clínica que ha llamado más la atención de los observadores.

Al conocerse mejor los mecanismos fisiopatológicos que participan en el aumento de temperatura del cuerpo, se han podido identificar dos tipos distintos de trastorno. Para uno de ellos se ha propuesto la denominación de "fiebre" y para el otro la de "hipertermia"; los términos, no obstante, son equívocos, puesto que por fiebre se entiende también el síndrome que consta de los síntomas y signos que se muestran en el Cuadro I, y por hipertermia uno solo de esos signos, que es la elevación de la temperatura, ya sea percibida por medio del tacto o medida con el termómetro. Sin embargo, la literatura ha adoptado ya estos dos términos para designar a los diferentes mecanismos de elevación de la temperatura,¹ y por ello es preferible atenerse a esta convención.

Fiebre

La fiebre ocurre como consecuencia de la acción, sobre el sistema nervioso central, de las sustancias que se llaman genéricamente pirógenos —el más importante pirógeno es la interleucina 1 (IL-1)—, que sintetizan y liberan las células fagocíticas cuando son adecuadamente estimuladas. Las sustancias capaces de activar en los fagocitos la producción de interleucina 1 se llaman inductores o pirógenos exó-

genos (a diferencia de la IL-1, existen la coquectina y el interferón alfa, que se denominan pirógenos endógenos.^{2,3}) El número de inductores de IL-1 es muy grande y abarca desde partículas inertes, microorganismos completos, complejos antígeno-anticuerpo, diversos componentes de los microorganismos y extractos celulares, hasta moléculas relativamente simples como el muramil-dipéptido.²

Pero la fiebre es sólo una de las muchas respuestas que provocan la IL-1 y los otros pirógenos endógenos; los efectos fisiológicos de la IL-1 constituyen lo que se ha denominado "fase aguda", común a muchas enfermedades, y teleológicamente relacionada con la defensa contra la agresión. La fiebre es sólo el fenómeno visible de un complejo conjunto de eventos que están ocurriendo en los tejidos y que representan la respuesta global inespecífica del organismo a los diversos agentes agresores. Al mismo tiempo que ocurre la fiebre, se está estimulando la producción y la liberación de neutrófilos por la médula ósea, se están activando los linfocitos y las células fagocíticas, se están liberando aminoácidos a partir de las células musculares, están proliferando los fibroblastos y el hígado está dejando de producir albúmina para dedicarse a producir proteína C reactiva, fibrinógeno, ceruloplasmina y otras proteínas de fase aguda.⁴

El mecanismo preciso de acción de los pirógenos endógenos sobre el hipotálamo se desconoce. Se sabe que la IL-1 favorece la síntesis local de prostaglandinas E en el hipotálamo y que estas sustancias parecen ser necesarias para el efecto pirógeno. También participan el AMP cíclico y algunos iones. La aspirina y el acetaminofén ejercen su acción antipirética en parte porque impiden la síntesis de las prostaglandinas E hipotalámicas.

Durante la fiebre participan los mismos mecanismos fisiológicos que permiten que el cuerpo conserve una temperatura constante aunque cambie la temperatura del medio ambiente. La fiebre tiene dos fases: una termogénica, en la que se genera calor por los mismos mecanismos por los que se produce cuando el ambiente es frío, y una fase termolítica, equivalente a la pérdida de calor corporal cuando la temperatura del medio ambiente está elevada. Los mecanismos termogénicos incluyen aumento en la producción de calor metabólico, inhibición de los mecanismos fisiológicos de disipación del calor y, sobre todo, aumento de la actividad muscular; la termolisis está mediada principalmente por vasodilatación periférica y sudoración. Cada una de estas fases de la fiebre origina síntomas diferentes, los que, junto con los que dependen de la propia temperatura elevada, constituyen el síndrome febril (Cuadro I).

Los pacientes con fiebre conservan la capacidad de termorregulación ante estímulos del ambiente; es decir, que si hace frío, aún tienen la capacidad de

activar los mecanismos termogénicos, y si hace calor, los termolíticos. La fiebre no es consecuencia de una confusión hipotalámica que activara los mecanismos termogénicos porque el pirógeno tuviera el mismo efecto que el frío. El pirógeno parece modificar el nivel de ajuste del termostato hipotalámico, de manera que la termorregulación se realiza para conservar una temperatura mayor que la normal; si en condiciones normales los mecanismos termogénicos y los termolíticos están coordinados para mantener una temperatura de alrededor de 37°C, durante la fiebre están igualmente activos y coordinados, pero para mantener una temperatura más alta.

Hipertermia

El otro mecanismo de elevación de la temperatura implica ineficiencia de la termorregulación normal, ya sea por termolisis defectuosa o por termogénesis excesiva independiente de pirógenos endógenos. Cuando la sudoración está impedida, como en la intoxicación por anticolinérgicos o en la anhidrosis; cuando el hipotálamo es incapaz de coordinar los mecanismos termogénicos y los termolíticos porque está lesionado; o cuando la producción de calor se sale de control, como en el hipertiroidismo, el feocromocitoma o la hipertermia maligna, es claro que lo que ocurre es bien diferente de lo que pasa en la fiebre. El Cuadro II muestra las causas de hipertermia y las causas de fiebre.

Principales diferencias entre hipertermia y fiebre

Con lo expuesto anteriormente, se puede apreciar que los mecanismos de producción de la fiebre son distintos de los que producen la hipertermia. Pero si ésta fuese la única diferencia, la distinción sería puramente doctrinaria, académica, si se quiere interesante, pero finalmente intrascendente. Las diferencias entre los dos conceptos se extienden a otros aspectos, entre ellos algunos de utilidad práctica y otros de profundo significado biológico:

1. Mientras que la hipertermia es una eventualidad rara, la fiebre no parece ser sólo una contingencia, desde el momento en que afecta, en algún momento de su vida, a todos los seres humanos y a muchas especies subhumanas.

2. Los mecanismos de termorregulación normal se mantienen funcionando eficientemente en la fiebre, en tanto que la hipertermia es manifestación de la falla de alguno de estos mecanismos y la termorregulación normal se pierde.

3. En la hipertermia no participan la IL-1 ni otros pirógenos endógenos. Por lo tanto, no coexisten en la hipertermia los diversos efectos fisiológicos de estas sustancias, a diferencia de lo que ocurre con la fiebre.

Cuadro I
Signos clínicos que caracterizan las fases clínicas de la fiebre

<u>Dependientes de la termogénesis</u>	<u>Dependientes de la termolisis</u>	<u>Dependientes de la hipertermia</u>
Escalofrío	Taquicardia	Insomnio o somnolencia
Temblores	Rubicundez	Pesadillas
Piloerección	Sudoración	Delirio
Hiperestesia cutánea	Cefalea	Convulsiones (niños)
Mialgias	Taquipnea	Herpes bucal
Artralgias	Estreñimiento	Albuminuria
Palidez	Orina oscura	Inquietud motora
Cianosis	Ardor transmiccional	Anorexia
Lipotimia o "mareo"	Eritrocituria	Pérdida de peso
Elevación térmica	Hipotensión arterial	Fotofobia
	Defervescencia	

Cuadro II
Causas de hipertermia y fiebre

<u>Hipertermia</u>	<u>Fiebre</u>
<u>Aumento de la producción de calor</u>	<u>Infecciones</u>
Hipertermia del ejercicio	Virales
Tirotoxicosis	Bacterianas
Feocromocitoma	Micóticas
Hipertermia maligna	Parasitarias
<u>Disminución de la disipación del calor</u>	<u>Neoplasias</u>
Golpe de calor	Hematológicas
Intoxicación por anticolinérgicos	Carcinoma renal
Disfunción autonómica	Carcinoma broncogénico
Deshidratación	Carcinoma hepatocelular
Ropa oclusiva	Metástasis hepáticas
	Tumores retroperitoneales
	Mesoteliomas
<u>Trastornos hipotalámicos</u>	<u>Enfermedades inflamatorias</u>
Infecciones, traumatismos, tumores, infartos.	Enfermedad reumatoide
Fármacos (fenotiacínicos)	Enfermedad de Still
Poiquilotermia	Lupus eritematoso generalizado
	Angitis necrosantes
	Enfermedades inflamatorias intestinales
	Enfermedad del suero
<u>Inducida</u>	<u>Necrosis tisular</u>
Termoterapia	Hemólisis tromboembolias pulmonares
	Traumatismos
	Infartos
	<u>Otros</u>
	Insuficiencia cardíaca
	Fármacos
	Hiperparatiroidismo
	<u>Inducida</u>
	Piretoterapia

4. En la hipertermia no hay aumento en la síntesis local de prostaglandinas E hipotalámicas, como ocurre en la fiebre.

5. Mientras que en la fiebre el nivel máximo de elevación térmica que se puede alcanzar es limitado, en la hipertermia no parece serlo, pues el límite es sólo lo incompatible con la vida. Los pacientes con fiebre no sobrepasan 41.2°C de temperatura,^{5,6} mientras que en la hipertermia se han registrado hasta 46°C. La magnitud de la elevación térmica en la fiebre no suele poner en peligro la vida del paciente, a menos que éste sufra una enfermedad subyacente que se agrave con la fiebre. La hipertermia, en cambio, puede, por sí misma, causar la muerte, como ocurre en la hipertermia maligna.

6. Es probable que la fiebre se pueda diferenciar de la hipertermia, no sólo conociendo la causa de la elevación térmica en un caso individual, sino también por la elevación, en el suero sanguíneo, de la concentración de las substancias de fase aguda y por la aceleración de la velocidad de sedimentación globular, que deben ser mayores en la fiebre, puesto que dependen de la acción de IL-1 sobre el hígado.

7. La fiebre puede ser tratada con fármacos antipiréticos como la aspirina y el acetaminofén, que inhiben la síntesis de prostaglandinas E hipotalámicas. Estos medicamentos, como se sabe, no disminuyen la temperatura en individuos normales, porque su efecto no es antitérmico sino, precisamente, antipirético, antifebril, y no cabría esperar entonces una acción sintomática eficiente en la hipertermia. En esta última sería más racional utilizar medicamentos capaces de activar la termolisis por mecanismos independientes de las prostaglandinas, como puede ser la dipirona, que tiene tanto efecto antipirético como antitérmico, pues es capaz de reducir la temperatura aun en individuos eutérmicos.⁸

8. Los "medios físicos" como el hielo, el alcohol aplicado a la piel y el agua fría o tibia, tienen su mejor indicación en la hipertermia, puesto que en la fiebre, al estar conservada la capacidad de termorregulación por estímulos del medio ambiente, la aplicación local de hielo, por ejemplo, estimula la termogénesis, además de que interfiere con los mecanismos de pérdida de calor.

9. La fiebre parece ser un mecanismo de supervivencia, a juzgar por los resultados de estudios experimentales,⁹ por algunos indicios clínicos y por los eventos fisiológicos que la acompañan; la hipertermia, en cambio, puede originar la muerte. La fiebre es un indicio de la eficiencia de algunos mecanismos relacionados con la defensa ante agresiones, principalmente ante la infección, y de la coordinación de los sistemas termorreguladores. La hipertermia indica una falla en los mecanismos fisiológicos de conservación de la temperatura y una agresión al metabolismo celular.

10. La fiebre es un proceso energéticamente caro, que la evolución filogenética ha preservado porque debe representar alguna ventaja adaptativa; en cambio, la hipertermia es un accidente sin trascendencia biológica.

Referencias

1. STITT JT: *Fever versus hyperthermia*. Fed Proc, 1979;38:39.
2. DINARELLO CA: *Interleukin 1*. Rev Infect Dis, 1984; 6:51.
3. LE J; VILCEK J: *Tumor necrosis factor and interleukin-1: cytokines with multiple overlapping biologic activities*. Lab Invest, 1987; 56:234.
4. KUSHNER I: *The phenomenon of the acute phase response*. Ann N Y Acad Sc, 1982; 389:39.
5. SIMON HB: *Extreme pyrexia*. Jama, 1979; 236:2419.
6. SIMON HB: *Extreme pyrexia in man*. En Lipton JM (ed): *Fever*. New York, Raven Press, 1980. p. 213.
7. ATKINS E; STITT JT: *Fever*. En Blacklow RS: *Macbryde's signs and symptoms*. Ga ed, Philadelphia, JB Lippincott Co, 1983. p. 441.
8. CLARK WG: *Antipyretics: mechanisms of action*. En *Op. cit.* en 6, p. 131.
9. KLUGER MJ; RINGLER DH; ANVER MR: *Fever and survival*. Science, 1975; 188:166.

IV. FIEBRE DE ORIGEN OSCURO. ANÁLISIS DE 127 CASOS

ALBERTO C. FRATI-MUNARI
RAUL ARIZA-ANDRACA
TERESA GONZALEZ-GUTIERREZ
MANUEL B. BAÑALES-HAM
ADOLFO CHAVEZ-NEGRETE
SERGIO ISLAS-ANDRADE

Introducción

Con frecuencia, el clínico tiene el problema diagnóstico de una enfermedad en la que la fiebre es la única manifestación. Afortunadamente, en la mayoría de los casos se trata de un padecimiento de corta duración y autolimitado, pero en otros casos la enfermedad es prolongada y el proceso de

Todos los autores: Departamento de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, Centro Médico "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social.

diagnóstico suele ser muy laborioso. Esta situación se ha conocido con diversos nombres, aunque tal vez el más aplicable es el de fiebre de origen oscuro.¹ Aunque hay algunas publicaciones previas,² el primer estudio formal de este problema clínico se publicó en 1961 por Petersdorf y Beeson,³ quienes lo denominaron "fiebre de origen inexplicado". Sus criterios de diagnóstico fueron: padecimiento de por lo menos tres semanas de duración, fiebre de más de 38.3°C en varias ocasiones, y sin diagnóstico después de una semana de investigación en un hospital. Posteriormente se han publicado otras series con criterios similares o con ligeras variaciones, que parecen poco importantes.^{4,9}

Las causas principales de este síndrome se han agrupado en infecciones, neoplasias y enfermedades del tejido conjuntivo. El tipo y frecuencia de éstas varía por diferencias geográficas y epidemiológicas, por el tipo de hospital o la época en la que se presentan, lo que justifica el análisis periódico de las casuísticas locales.

En México se han publicado tres series de fiebre de origen oscuro, la última hace cinco años.^{5,7,9} En esta comunicación se analizan los casos de fiebre de origen oscuro atendidos en el Departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza", y se informan los datos que pueden ser importantes para la atención de los pacientes con este síndrome; también se destacan algunos aspectos individuales de interés.

Material y métodos

De los archivos del Departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza" se obtuvieron los datos de identificación de los pacientes que habían ingresado por fiebre de origen oscuro en el periodo comprendido de mayo de 1979 a abril de 1987. Los criterios de inclusión fueron: 1) síndrome febril de cuando menos tres semanas de duración, 2) temperatura bucal mayor de 38°C, 3) comprobada ésta en el hospital en más de dos ocasiones y 4) sin orientación diagnóstica después de una evaluación clínica completa, biometría hemática, pruebas de función hepática, reacciones de aglutinación para *Salmonella*, *Brucella* y *Proteus OX19*, examen general de orina y radiografías simples de tórax y abdomen. En la mayoría de los casos los pacientes tenían también otros estudios de laboratorio y radiografías, y habían estado sometidos a una evaluación diagnóstica durante un lapso variable mientras estaban hospitalizados en otro nosocomio del sistema.

Se revisaron los expedientes clínicos de los casos detectados, y cuando no fue posible (en 30 casos), se tomaron los datos de los resúmenes clínicos archivados en el propio Departamento. Se analizaron edad, sexo, diagnósticos previos, diagnóstico

definitivo, datos clínicos y de laboratorio y gabinete que fueron útiles para el diagnóstico.

Resultados

Se encontraron 127 casos que cumplían los criterios de inclusión, lo que representó 1.06 por ciento de los 11 896 internamientos en el Departamento, y 15.8 casos por año. Fueron 65 del sexo femenino, y su edad de 16 a 80 años (mediana: 37 años).

El diagnóstico de envío fue: fiebre en estudio en 32 casos, salmonelosis en 20, infección urinaria en 15, lupus eritematoso sistémico en 13, tuberculosis en 10, linfoma en 10, absceso hepático en 8 y en 19 se hicieron diversos diagnósticos presuncionales. Sólo en tres casos coincidió el diagnóstico de envío con el diagnóstico final. Los diagnósticos definitivos se agruparon en: infecciones (53 casos), neoplasias (22 casos), colagenopatías (22 casos), misceláneas (10 casos) y fiebre de origen no determinado (20 casos).

Infecciones. Para su análisis, las infecciones se dividieron arbitrariamente en sistémicas y localizadas (Cuadro III). Las causas más comunes fueron tuberculosis, endocarditis infecciosa, brucelosis, salmonelosis, absceso hepático amibiano y paludismo. La más frecuente fue la tuberculosis, en 13 casos, que se localizó en las vías urinarias (5 casos), el hígado (3 casos), los ganglios linfáticos (2 casos), miliar (2 casos) y meninges (un caso). La tuberculosis urinaria se demostró por baciloscopia en orina en dos pacientes, anomalías sugestivas en la urografía excretora en otros dos, y en biopsia renal en un paciente que cursó con hematuria microscópica. La biopsia hepática, aun con pruebas de funcionamiento hepático normales, y la biopsia de ganglios sospechosos, hicieron el diagnóstico de tuberculosis de esa localización. La tuberculosis miliar se diagnosticó por la aparición de una imagen radiográfica micronodular, y se corroboró por baciloscopia o biopsia pulmonar.

Excepto en un caso con valvulopatía reumática de la mitral, la endocarditis se desarrolló en válvulas previamente sanas; clínicamente sólo en un caso se detectó un soplo, aunque en varios se detectó hepatosplenomegalia. El diagnóstico se realizó con ecocardiografía, hemocultivo, o ambos.

En los pacientes con brucelosis y salmonelosis las reacciones de aglutinación iniciales fueron negativas o con títulos bajos. Excepto en un caso, las cifras de leucocitos sanguíneos eran normales o ligeramente bajas. El diagnóstico se realizó con hemocultivo, mielocultivo o aumento de los títulos de anticuerpos circulantes y con la respuesta terapéutica.

Dos pacientes con paludismo no provenían de zonas consideradas como endémicas, el otro tenía el antecedente de transfusión sanguínea. La evolución

Cuadro III
Causas de fiebre de origen oscuro

	<i>Núm. casos</i>		<i>Núm. casos</i>
<i>Infecciones</i>	53		
<i>Infecciones sistémicas</i>	39	<i>Infecciones localizadas</i>	14
Tuberculosis	13	Absceso hepático amibiano	5
Endocarditis	7	Absceso de pared abdominal	1
Brucelosis	6	Absceso perirrenal	1
Salmonelosis	6	Absceso subfrénico	1
Paludismo	3	Catéter ventrículo-peritoneal	1
Hepatitis B	1	Bronquiectasias infectadas	1
Septicemia por <i>Hemophilus sp.</i>	1	Sinusitis (mucocele)	1
Toxoplasmosis	1	Proctitis	1
SIDA	1	Encefalitis viral	1

clínica confirmó el diagnóstico de hepatitis en una paciente con antígeno HBs circulante y biopsia hepática compatible con hepatitis aguda, aunque los niveles séricos de aminotransferasas estaban apenas por arriba de los límites normales. En un joven los hemocultivos desarrollaron repetidamente *Hemophilus sp.*; curó con antibióticos, el ecocardiograma fue normal y no se encontró explicación de la vía de entrada de la bacteria. En una paciente se encontraron títulos diagnósticos de anticuerpos IgM anti-toxoplasma y curó con pirimetamina. Un hombre homosexual fue estudiado por fiebre de origen oscuro y, posteriormente, por adenomegalias cervicales que mejoraron espontáneamente; años después regresó con fiebre, sarcoma de Kaposi y otros datos de SIDA. Durante su primer internamiento seguramente había sufrido el complejo relacionado al SIDA, pero en esa época aún no se había descrito la enfermedad.

Los abscesos se diagnosticaron con gammagrafía hepática, ultrasonografía o tomografía axial computada o una combinación de ellas. Otros datos que orientaron al diagnóstico fueron: leve elevación de la fosfatasa alcalina en dos pacientes con absceso hepático, cirugía abdominal previa en un caso de absceso de la pared abdominal, diabetes mellitus en la paciente con absceso perirrenal, leucocitosis y dolor abdominal al mes de haber iniciado la fiebre, en una enfermera con absceso pélvico secundario a apendicitis perforada.

Al retirarse el catéter de derivación ventrículo-peritoneal, se comprobó que éste era el origen de la fiebre prolongada en un caso. Un paciente tenía bronquitis crónica, pero los síntomas respiratorios no habían empeorado al aparecer el síndrome febril; se comprobaron bronquiectasias y mejoró con antimicrobianos. En un hombre de 45 años, con fiebre intermitente durante seis meses, las radiografías demostraron un mucocele en el antro maxilar; después de la cirugía, la fiebre desapare-

ció. En un hombre joven, sólo se demostró proctitis con ulceraciones y curó con antimicrobianos y metronidazol.

Neoplasias. La mayoría de las neoplasias fueron de origen linfóide o mielóide. (Cuadro IV). De los 11 casos de linfoma (Hodgkin o no-Hodgkin), seis se diagnosticaron por laparotomía y cinco por biopsia de ganglio. En los tres casos con neoplasia de las células plasmáticas el diagnóstico se comprobó con examen de la médula ósea y por la imagen del electroforetograma, que reveló componente del suero. El examen del aspirado de la médula ósea permitió diagnosticar leucemia eosinofílica en un paciente con fiebre de cuatro meses de duración y sin alteraciones iniciales en la biometría hemática.

Cuadro IV
Causas de fiebre de origen oscuro

	<i>Núm. casos</i>		<i>Núm. casos</i>
<i>Neoplasias</i>	22		
<i>Hematológicas</i>	16	<i>Carcinomas</i>	6
Enfermedad de Hodgkin	9	Primario	
Linfoma no Hodgkin	2	desconocido	3
Mieloma múltiple	2	Mama	2
Macroglobulinemia	1	Vesícula	1
Leucemia	1		
Histiocitosis medular	1		

Colagenopatías. En este grupo se incluyeron enfermedades inflamatorias del tejido conectivo, vasculitis y otras enfermedades reumáticas (Cuadro V). La

Cuadro V
Causas de fiebre de origen oscuro

	<i>Núm. casos</i>
<i>Colagenopatías</i>	22
Lupus eritematoso sistémico	11
Enfermedad de Still	4
Dermatomiositis	2
Poliarteritis nodosa	2
Otras vasculitis	2
Polimialgia reumática	1

más frecuente fue el lupus eritematoso sistémico. El diagnóstico se fundamentó en todos los casos con anticuerpos antinucleares positivos que aparecieron en un lapso variable, hasta de un año, y posteriormente otros datos clínicos y de laboratorio.

El diagnóstico de enfermedad de Still se fundamentó cuando apareció artritis, exantema evanescente (3 pacientes), leucocitosis con neutrofilia, velocidad de sedimentación acelerada y trombocitosis (3 casos). En todos el factor reumatoide era negativo y se excluyeron otros padecimientos.

En ambos casos con dermatomiositis, la debilidad muscular fue tan leve al inicio que se confundió con astenia y pasó desapercibida. El diagnóstico se comprobó con biopsia muscular, electromiografía, elevación de creatininas sérica y la evolución.

De los cuatro casos con vasculitis, dos tenían poliarteritis nodosa y dos vasculitis necrosante, sin características suficientes de poliarteritis. En los cuatro había velocidad de sedimentación globular acelerada y el diagnóstico se comprobó histológicamente.

Misceláneas (Cuadro VI). En este grupo hubo cuatro casos de fiebre facticia, tres mujeres y un

Cuadro VI
Causas de fiebre de origen oscuro

	<i>Núm. casos</i>
<i>Misceláneas</i>	10
Facticia	4
Cirrosis hepática	2
Enfermedad de Caroli	2
Anemia hemolítica auto-inmune	1
Anemia perniciosa	1

hombre, de 16 a 32 años de edad. En dos pacientes no se detectó claramente la "ganancia de estar enfermo". En otro, un joven en quien fueron apareciendo alteraciones en los exámenes de laboratorio y gabinete (probablemente la mayoría yatrogénas), permitió una toracotomía exploradora, y posteriormente aceptó que calentaba el termómetro en la boca. El cuarto caso fue de una fiebre facticia "por poder"; se trataba de una joven de 16 años de edad en la que se corroboró que su madre calentaba el termómetro.

En dos pacientes en los que se comprobó cirrosis hepática, la fiebre remitió poco después. Uno pudo haber tenido una hepatopatía alcohólica aguda ya en remisión. El otro, que no era alcohólico, no tenía signos clínicos o paraclínicos de hepatitis crónica activa. En ninguno se encontró otra causa de fiebre. Los pacientes con enfermedad de Caroli se informaron previamente.¹⁰ La fiebre poco elevada desapareció con el tratamiento de vitamina B12 parenteral en un paciente con anemia perniciosa que se había estudiado previamente en otro hospital y en quien no se detectaron cambios megaloblásticos en las biometrías hemáticas iniciales.

Causa no determinada. En 16 de los 20 casos en los que no se logró comprobar el diagnóstico, la fiebre se autolimitó en un lapso que varió de 5 a 30 días después de su ingreso. El tiempo de evolución de la fiebre previo al ingreso varió de tres semanas a doce meses (mediana: 3 meses) y no se encontraron características clínicas distintivas de este grupo, excepto que en la mayoría de los casos no se refería pérdida de peso o ésta era de poca cuantía. El tiempo promedio de vigilancia después de su egreso hospitalario fue de cuatro meses. En tres pacientes con pérdida de peso, la fiebre remitió con tuberculostáticos. Un paciente murió después de diez días de estancia hospitalaria, y no se efectuó el diagnóstico etiológico ni la necropsia.

Defunciones

Hubo nueve defunciones, ya sea que se encontraran aún en estudio por el síndrome febril, o durante el mismo internamiento, aunque ya se hubiese llegado al diagnóstico. En estos casos el diagnóstico fue de colagenopatía en tres casos (lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Still y poliarteritis nodosa), infecciones en tres (tuberculosis, salmonelosis y encefalitis viral), dos neoplasias (enfermedad de Hodgkin, histiocitosis medular), y una no determinada.

Métodos diagnósticos

Datos clínicos. El lapso que trascurrió desde el primer día de ingreso hasta que se realizó el diagnósti-

co, varió de cuatro a 300 días (moda y media: 15 días), en uno a tres periodos de hospitalización. A estas cifras habría que agregar el tiempo durante el que los pacientes fueron manejados en otros hospitales.

De los 22 pacientes con enfermedades del tejido conectivo, 18 eran menores de 28 años de edad, mientras que todos los que tenían neoplasia eran mayores de esa edad (Fig. 1). Al comparar entre sí

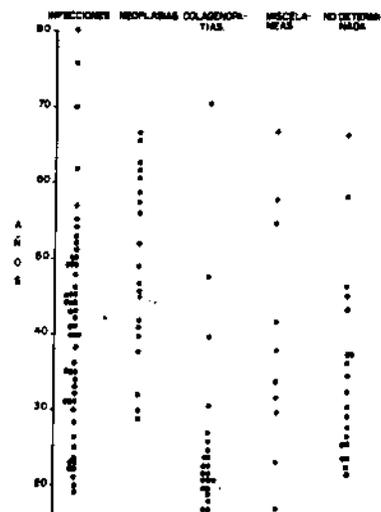


Fig. 1. Edad de las pacientes en los distintos grupos etiológicos de fiebre de origen oscuro.

La mayoría de los individuos con neoplasias tuvieron más de 30 años de edad, mientras que la mayoría de los casos de colagenopatía, fueron de menos de 30 años.

solamente a estos dos grupos, la diferencia de edad es significativa estadísticamente ($p < 0.05$), pero al incluir a los demás grupos, lo que representa mejor el problema clínico, la diferencia no es significativa (análisis de varianza de Kruskal-Wallis, $p > 0.05$). En el grupo de colagenopatias también predominan las mujeres (Cuadro VII), pero la diferencia tampoco es significativa estadísticamente.

No se detectaron diferencias notables en las manifestaciones del síndrome febril en los diferentes grupos de pacientes y la curva térmica tampoco fue suficientemente específica para orientar al diagnóstico. Sin embargo, si se observó que la velocidad de la pérdida de peso medida como kilogramos perdidos mensualmente, fue mayor en el grupo de neoplasias, aunque en los otros grupos también había pacientes con pérdida ponderal importante (Cuadro VIII). Por la gran amplitud de la pérdida ponderal, la diferencia entre los grupos no fue significativa es-

Cuadro VII
Edad y sexo según la causa de la fiebre de origen oscuro

Grupo	Edad		Sexo	
	Med	Amplitud	Fem	Masc
Infecciones	41	(19-80)	21	33
Neoplasias	47	(28-66)	9	14
Colagenopatias	22	(16-70)	17	5
Miscelánea	35	(16-66)	6	4
No determinado	32	(21-66)	13	7

Med = mediana

Cuadro VIII
Pérdida de peso corporal según la causa de la fiebre de origen oscuro

	(Kg/mes) Mediana	(Kg/mes) Amplitud	(Kg totales) Amplitud
Infecciones	1.8	0-4	0-12
Neoplasias	2.3	1-4	3-12
Colagenopatias	0.45	0-2	0-10
Misceláneas	0.3	0-3	0-8
No determinada	0.75	0-3	0-8

tadísticamente. A pesar de ello, en el grupo con neoplasias el paciente con menor disminución ponderal había perdido 3 kg en total, mientras que en los otros grupos había varios pacientes que no habían perdido peso. Por lo tanto la probabilidad de no tener neoplasia si no hay pérdida de peso, es muy alta.

Exámenes de laboratorio. En todos los pacientes de esta serie, además de los exámenes iniciales anotados en "Material y métodos", también se determinaron la velocidad de eritrosedimentación y los anticuerpos antinucleares. De estas pruebas, los resultados anormales más frecuentes fueron anemia, velocidad de sedimentación globular acelerada, elevación de la fosfatasa alcalina y anticuerpos antinucleares positivos (Cuadro IX). La anemia fue muy frecuente en todos los grupos; la sedimentación globular acelerada fue significativamente más frecuente en el grupo con colagenopatias ($p < 0.001$); los pacientes con neoplasias exhibieron más frecuentemente elevación de fosfatasa alcalina ($p < 0.001$) y los anticuerpos antinucleares sólo fueron positivos en individuos con colagenopatias.

Los exámenes de laboratorio que determinaron el diagnóstico fueron diversos (Cuadro X), pero los más frecuentes fueron los anticuerpos antinucleares, los hemocultivos, las reacciones febriles repetidas y las baciloscopias de diversos productos.

Cuadro IX
Exámenes de laboratorio anormales más frecuentes según la causa de la fiebre de origen oscuro

	Núm. casos	Anemia	VSG	FA	ANN
Infecciones	54	41	27	6	0
Neoplasias	23	22	4	12*	0
Colagenopatías	22	20	19*	2	12*
Misceláneas	10	7	2	3	0
No determinadas	20	12	2	2	0

*p < 0.01 VSG = velocidad de eritrosedimentación
FA = fosfatasa alcalina
AAN = anticuerpos antinucleares

Cuadro X
Utilidad diagnóstica de exámenes de laboratorio en fiebre de origen oscuro

	Núm. casos*
Anticuerpos antinucleares	11
Hemocultivo	7
Baciloscopia	5
Widal-Huddleson	5
Gota gruesa	3
Mielocultivo	3
Proteínas e inmunoglobulinas del suero	2
Biometría hemática	1
Cultivo de catéter ventriculo-peritoneal	1
Anticuerpos anti-toxoplasma	1
Antígeno HBs circulante	1
Prueba de Coombs	1

*Número de casos en los que el método fue decisivo para el diagnóstico.

Estudios de imagen. Los que con más frecuencia fueron decisivos en el diagnóstico (Cuadro XI) fueron la ultrasonografía abdominal, la tomografía computada del abdomen, la gammagrafía hepatoesplénica y la ecocardiografía. Tales estudios no se realizaron en todos los pacientes, de modo que no es posible calcular verazmente su sensibilidad o especificidad diagnóstica.

Biopsias. En 24 casos, el diagnóstico se documentó por biopsia, sin incluir las practicadas durante la laparotomía exploradora. Las que llevaron al diagnóstico fueron: de ganglios en ocho casos, de hígado en seis, de médula ósea en cuatro, de músculo y piel en cuatro, de riñón en uno y de mama en otro.

Laparotomía exploradora. Se practicó laparotomía exploradora protocolizada en 16 casos. En todos se encontraron anomalías macroscópicas, pero sólo en diez casos la laparotomía llevó al diagnóstico: enfermedad de Hodgkin (5 casos), linfoma no Hodgkin, enfermedad de Caroli, tuberculosis hepá-

Cuadro XI
Utilidad diagnóstica de estudios de gabinete en la fiebre de origen oscuro

Procedimiento	Núm. casos*
Tomografía abdominal	10
Ultrasonografía abdominal	9
Ecocardiografía	6
Gammagrafía hepática	5
Radiografía de tórax	2
Serie ósea	2
Urografía excretora	2
Radiografías de abdomen	1
Radiografía de senos paranasales	1
Broncografía	1
Rectosigmoidoscopia	1

*Número de casos en los que el método fue decisivo para el diagnóstico.

tica, carcinoma de la vesícula biliar y poliarteritis nodosa en un caso cada uno. En los seis pacientes en los que la laparotomía no condujo directamente al diagnóstico de enfermedad de Still, en uno se comprobó lupus eritematoso sistémico y en otro se hizo el diagnóstico de dermatomiositis.

Discusión

Uno de los requisitos que anotan la mayoría de los autores para considerar una fiebre como de origen oscuro (FOO), es una duración de la fiebre mayor de tres semanas.¹⁻⁹ El requisito de la duración pretende eliminar la mayoría de los casos de fiebre autolimitada, que generalmente no requieren una investigación diagnóstica profunda. Sin embargo, como se notó en la serie actual, a pesar del requisito de la duración, en 12 por ciento de los casos el padecimiento fue autolimitado. Aunque el problema diagnóstico no debe ser muy diferente si el criterio de duración se abate a dos semanas,¹¹ sin duda la proporción de casos con una enfermedad autolimitada se incrementaría. Lo contrario, prolongar el criterio de duración, sería poco útil, pues agruparía a enfermos muy seleccionados, retardaría el diagnóstico, aumentaría la morbimortalidad y no reduciría en forma notable la proporción de casos autolimitados. En esta serie los pacientes con fiebre autolimitada tuvieron una duración media de tres meses.

El límite de la temperatura como requisito diagnóstico probablemente es menos importante que la duración. Según Lifshitz,¹ no existe ningún motivo claro para separar los casos de "fiebre de origen oscuro" de los de "febrícula de origen oscuro". Como requisito de inclusión en esta serie, con fines descriptivos, y para poder compararlos con otros informes en la literatura, preferimos incluir pacien-

tes que sin discusión tuviesen fiebre. Sin embargo, en los registros del Departamento no hubo ningún caso de "febrícula de origen oscuro", por lo que la diferencia, que en principio parecería ser sólo teórica, tal vez sea un límite natural de este problema clínico, al menos en un hospital que recibe casi exclusivamente pacientes de tercer contacto.

Algunos autores requieren que el aumento de la temperatura haya sido comprobado por el médico, lo que excluiría los casos de fiebre facticia.¹ Sin embargo, en la práctica se acostumbra considerar verdadera la medición de la temperatura por la enfermera, y la dificultad diagnóstica es la misma, como lo demuestran algunos de los casos de esta serie que se atendieron por diversos médicos y en varios hospitales, antes de llegarse al diagnóstico.

La proporción de los grupos etiológicos que se observó en la serie es muy similar a la observada por otros autores (Cuadro XII).²⁻⁹ El diagnóstico etiológico de la FOO es difícil, ya que a pesar de que en la mayoría de los informes las causas más comunes son las enfermedades de alta prevalencia, los síntomas principales de muchas de éstas son poco específicos, como la cefalea de la fiebre tifoidea y

los dolores osteomusculares de la brucelosis, o bien son enfermedades poco sintomáticas como la tuberculosis extrapulmonar y los linfomas. En el Cuadro XIII se anotan algunas de las razones por las que en ciertas enfermedades febriles el diagnóstico puede retardarse, con lo que quedarían catalogadas como FOO. En la mayoría de los casos coexisten varios de estos motivos.

En esta y en todas las casuísticas existen además enfermedades raras. Estas son motivo de la mayor parte de las publicaciones recientes acerca de la FOO. En todas las series también existe una proporción de pacientes en los que no se define la causa de la fiebre; en la serie actual afortunadamente la mayoría de estos casos tuvieron un curso benigno y la fiebre desapareció.

Aunque no se mencionan defunciones por fiebre de origen oscuro, ya que estrictamente el síndrome febril no es el responsable de la muerte, el hecho de que algunos pacientes (7%) fallecieron durante o poco después del proceso de diagnóstico, indica la urgencia de conocer la enfermedad causal de la FOO. El estudio de los pacientes con FOO frecuentemente es laborioso y con un alto costo, por hospi-

Cuadro XII
Grupos etiológicos de la fiebre de origen oscuro en algunas series

AUTOR	Núm. casos	Infecciones	Neoplasias	Colagenopatías	Misceláneas	No determinadas
		%	%	%	%	%
Petersdorf (1961)	100	36	20	15	22	7
Sheon (1963)	60	22	17	13	10	38
Arriaga (1972)	65	54	20	9	2	15
Esposito (1978)	111	36	24	26	9	5
Lascaráin (1980)	55	40	27	16	11	6
Larson (1982)	105	31	31	9	17	12
Lifshitz (1983)	92	49	12	12	7	19
La actual	127	41	18	17	8	15

Cuadro XIII
Motivos por los que algunas enfermedades se comportan como fiebre de origen oscuro

MOTIVO	EJEMPLO
Los síntomas frecuentes son poco específicos	Tifoidea, brucelosis
Escasos síntomas locales, o tardíos	Tuberculosis extrapulmonar, linfomas
Ausencia de antecedente epidemiológico	Brucelosis, paludismo
Ausencia de patrón febril característico	Paludismo, brucelosis
Ausencia de condición predisponente	Endocarditis
Ausencia de los síntomas frecuentes	Absceso hepático, lupus eritematoso
Ausencia de datos de laboratorio esperados	Tifoidea, lupus eritematoso
Falta de disponibilidad de pruebas diagnósticas	Legionelosis, infecciones virales
Modificación del curso de la enfermedad por terapéutica previa	Endocarditis, tifoidea y otras infecciones
Enfermedad que es difícil de comprobar	Endocarditis, vasculitis, linfoma abdominal
Diagnóstico sólo con datos no específicos y de exclusión	Enfermedad de Still, polimialgia reumática

talización de duración prolongada en la que se practican numerosas pruebas de laboratorio, radiografías, gammagrafías, biopsias y aun laparotomías.

Para lograr el diagnóstico más tempranamente y a menor costo, se han diseñado algoritmos para el estudio de los pacientes con FOO,^{12,13} que tienen bases lógicas, pero que no están validados por estudios formales. La investigación diagnóstica en FOO no tiene un camino único que sea válido para todos los casos, y no existen "claves diagnósticas" iniciales.

Sin embargo, como primer paso siempre es conveniente repetir el interrogatorio y la exploración física completa, para de acuerdo con sus resultados seguir la orientación clínica, aunque sea poco específica. Los resultados de esta serie sugieren que debería investigarse inicialmente y exhaustivamente la posibilidad de una neoplasia si el paciente es mayor de 35 años de edad, ha perdido más de 3 kg de peso y tiene elevación de la actividad de la fosfatasa alcalina en el suero, en tanto que si se trata de una mujer joven, debería enfatizarse la búsqueda de lupus eritematoso sistémico.

Si no se recaban datos clínicos sólidos y no prevalece ataque al estado general ni evidencias objetivas de enfermedad orgánica en los exámenes de laboratorio y radiográficos iniciales, debe tenerse en mente la posibilidad de fiebre facticia, sobre todo en individuos jóvenes. Para comprobarla debe medirse la temperatura corporal en presencia del médico, y si la duda persiste, debe medirse la temperatura de la orina recién emitida.¹⁴ No es suficiente buscar la presencia de ganancia secundaria, ya que ésta puede no existir, como sucede en el síndrome de Münchhausen, en el que los pacientes tienen como propósito el estar enfermos.¹⁵ De acuerdo con esta serie, el segundo paso sería efectuar los siguientes exámenes, en la inteligencia de que la positividad de cualquiera de ellos supone seguir un camino apropiado que puede ser diferente del propuesto: repetir biometría hemática, velocidad de eritrosedimentación, reacciones febriles, pruebas de función hepática, anticuerpos antinucleares, uro, copro y hemocultivos, baciloscopias en orina y esputo (o lavado bronquial), frotis de sangre y gota gruesa, mielocultivo, electroforesis de proteínas del suero, anti-VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), repetir radiografías de tórax y abdomen, ultrasonografía de abdomen superior y de pelvis en las mujeres, gammagrafía hepatoesplénica, tomografía axial computada, ecocardiografía, urografía excretora, biopsias de ganglios sospechosos, biopsia hepática percutánea, punción biopsia de médula ósea (simultánea al mielocultivo) y biopsia de piel y músculo. La secuencia de estos métodos diagnósticos no es necesariamente la anotada, pues depende del juicio clínico y de la disponibilidad de recursos.

Si esos estudios no muestran alteraciones o las anomalías son tan inespecíficas que no sugirieron una dirección diagnóstica, el tercer paso sería: repetir citología hemática, pruebas de función hepática, anticuerpos antinucleares y cultivos de los diversos productos, determinar anticuerpos anti-toxoplasma, antígeno HBs y sus anticuerpos, radiografías de senos paranasales, serie ósea para buscar metástasis, serie esofagogastroduodenal con tránsito intestinal, colon por enema y rectosigmoidoscopia.

Si aun así no se ha llegado al diagnóstico pueden seguirse dos caminos, que dependen de la presencia de ataque al estado general. Si a pesar de la fiebre el estado general es bueno, no hay adelgazamiento, no hay anemia importante, y las cifras de proteínas del suero y otros exámenes de laboratorio no muestran deterioro, es conveniente vigilar al paciente clínicamente y repetir periódicamente biometría hemática, pruebas de función hepática, examen general de orina, anticuerpos antinucleares y radiografía de tórax. En cambio, si existe ataque al estado general, ya que el paciente sigue perdiendo peso o los exámenes de laboratorio así lo sugieren, debe practicarse una laparotomía exploradora.

Con objeto de aprovechar al máximo las posibilidades diagnósticas de la laparotomía, se ha propuesto que se lleve un protocolo en el que además de la exploración completa y de realizar los procedimientos quirúrgicos indicados según los hallazgos operatorios, se aspiren líquido duodenal y bilis para cultivo, se tomen biopsias de diversos grupos de ganglios mesentéricos, se practique esplenectomía si el bazo está crecido o muestra otra anomalía, se practiquen dos biopsias hepáticas en cuña, biopsia del músculo psoas y del hueso iliaco, y se marquen y fijen los ovarios detrás del útero (en premenopáusicas) por la eventualidad de radioterapia posteriormente. La laparotomía exploradora protocolizada ha demostrado ser de utilidad diagnóstica en aproximadamente 80 por ciento de los casos.^{16,17} En la serie que se presenta, sólo fue diagnóstica en 62 por ciento de los casos en los que se practicó. A pesar de ello, en los casos en los que no se obtuvo el diagnóstico, la laparotomía también fue útil, pues permitió descartar neoplasias y abscesos intraabdominales, entre otros, y brindó seguridad al internista para continuar con la vigilancia o con tratamientos de prueba.

Si la laparotomía es tan útil en el diagnóstico de la FOO, puede ser difícil sustraerse a la tentación de practicar una laparotomía temprana, y así evitar la estancia hospitalaria prolongada y múltiples exámenes de laboratorio y gabinete. Esta conducta no nos parece la más adecuada, pues aunque no hay estudios prospectivos que la invaliden, en la mayoría de los casos (87% en esta serie) no es necesaria. Además, la laparotomía tiene cierta morbilidad y mor-

talidad,¹⁷ y seguramente no es el mejor método para diagnosticar la mayoría de las infecciones, que constituyen el mayor grupo de pacientes. Actualmente se cuenta con métodos de imagen de alta resolución, que combinados con punciones dirigidas, permiten el diagnóstico, aun histológico, de lesiones diversas sin llegar a la laparotomía, lo que podría explicar la poca frecuencia con la que se realizó laparotomía en nuestra serie.

Si después de la laparotomía exploradora no hay orientación diagnóstica, puede intentarse un tratamiento de prueba. Las pruebas terapéuticas no están bien validadas y por lo tanto son controvertidas; una de las más aceptadas es la administración de tuberculostáticos primarios,^{14,9,12} Otros tratamientos de prueba que proponemos son: corticoesteroides si hay sospecha de polimialgia reumática, ácido acetilsalicílico si se sospecha enfermedad de Still y antimicrobianos si se sospecha endocarditis. En los tres ejemplos, el diagnóstico no es posible o es muy difícil de comprobar; además tienen la ventaja de que en corto tiempo se puede verificar la eficacia del tratamiento.

Desde hace tiempo se han intentado procedimientos que puedan señalar la localización de procesos inflamatorios ocultos, tales como la inyección de plaquetas o leucocitos autólogos marcados con radioisótopos. El más reciente de estos métodos es la gammagrafía corporal total con citrato de ⁶⁷galio.¹⁸ Este isótopo se acumula en los macrófagos de los sitios de inflamación, así como en las células tumorales,¹⁹ de modo que en teoría sería un método de elección para utilizarse inicialmente en el estudio de los pacientes con FOO.

Los resultados de la gammagrafía con citrato de ⁶⁷Ga en FOO han sido variables, pues mientras Teates y Hunter²⁰ sólo encontraron un caso positivo de nueve pacientes con FOO, en 50 de otros 67 casos con fiebre de origen no determinado el gammagrama fue positivo, y en 33 de ellos indicó una nueva orientación diagnóstica.²¹ Hortells y col,²² en cuarenta casos con FOO encontraron una sensibilidad de 80 por ciento con la gammagrafía con ⁶⁷Ga. Este procedimiento podría agregarse en las fases iniciales de la guía diagnóstica propuesta.

La serie que se presenta aquí es una de las más numerosas en el mundo. Representa la experiencia de un hospital de la ciudad de México, y aunque puede tener diferencias con las diversas áreas geográficas del país, proporciona información de utilidad en el estudio de los pacientes con fiebre de origen oscuro.

Referencias

1. LIFSHITZ A: *Criterios para establecer el diagnóstico de "fiebre de origen oscuro"*. Rev Méd IMSS, 1982; 20:341.
2. BÖTTINGER LE: *Fever of unknown origin. With some remarks on the normal temperature in man*. Acta Med Scand, 1953; 147: 133.
3. PETERSDORF RG; BEESON PB: *Fever of unexplained origin: report of 100 cases*. Medicine, 1961; 40:1.
4. SHEON RP; VAN OMMEN RA: *Fever of obscure origin. Diagnosis and treatment based on a series of sixty cases*. Am J Med, 1963; 34: 486.
5. ARRIAGA L; PARRA A; RULL A: *Fiebre en estudio. Revisión de 65 casos*. Rev Inv Clin (Méx), 1972; 24:7.
6. ESPOSITO AL; GLECKMAN RA: *Fever of unknown origin in the elderly*. J Am Ger Soc, 1978; 26:498.
7. LASCURAIN RE; PEREZ-PADILLA JR: *Fiebre de origen desconocido. Informe de 55 casos atendidos en el Instituto Nacional de la Nutrición de 1971 a 1977*. Rev Inv Clin (Méx), 1980; 32: 243.
8. LARSON EB; FEATHERSTONE HJ; PETERSDORF RG: *Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-1980*. Medicine, 1982; 61: 269.
9. LIFSHITZ A: *Fiebre de origen oscuro en el adulto*. Atención Méd (Méx), 1983; (julio): 9.
10. FRATI AC; DE LA RIVA H; GAVIÑO JF; FUENTES M y col: *Enfermedad de Caroli manifestada por fiebre de origen oscuro en dos hermanos*. GAC Méd Méx, 1982; 119: 415.
11. FRASE H; BÖTTINGER LE: *Fever of more than two weeks duration*. Acta Med Scand 1966; 179: 147.
12. VICKERY DM: *Fever of unknown origin. An algorithmic approach*. JAMA, 1977; 238: 2183.
13. LIFSHITZ A; LOPEZ-BARCENA J; DIAZ-LOPEZ JA; PEREZ-MUÑOZ HA; HAUA-KURI J: *Estudio secuencial del paciente febril*. Prensa Méd Méx, 1978; 63: 76.
14. MURRAY HW; TUAZÓN CU; GUERRERO IC; CLAUDIO MS; ALLING DW; SHEAGREN JN: *Urinary temperature. A clue to early diagnosis of factitious fever*. N Engl J Med, 1977; 296: 23.
15. ARIZA CR; FRATI AC; MONGE L; RUIZ L: *Síndrome de Münchhausen*. Rev Méd IMSS, 1985; 23: 413.
16. GERACI JE: *Fever of obscure origin. The value of abdominal exploration in diagnosis. Report of seventy cases*. JAMA, 1959; 169: 1306.
17. LIFSHITZ A; MATUS VM; FLORES-SOBREVILLA A; VAZQUEZ MARTINEZ F; PROAL A: *Laparotomía protocolizada en el diagnóstico de las causas de fiebre de origen oscuro*. Prensa Méd Méx, 1978; 63: 11.
18. HABIBIAN MR; STAAB EV; MATTHEWS HA: *Gallium citrate (Ga 67) scans in febrile patients*. JAMA, 1975; 233: 1073.
19. HOFFER P: *Gallium: mechanisms*. J Nucl Med 1980; 21: 282.
20. TEATES CD; HUNTER JG: *Gallium scanning as a screening test for inflammatory lesions*. Radiology, 1975; 116: 383.
21. HILSON AJW; MAISEY MN: *Gallium-67 scanning in pyrexia of unknown origin*. Br Med J, 1979; 2: 1330.
22. HORTSELLS-AZNAR JL; PRATS-RIVERA E; CASTIELLA-HERRERO J; RIOS-ALTOLAGUIRRE G: *Fiebre de origen desconocido. Utilidad de la gammagrafía con citrato de Ga-67*. Rev Clin Esp, 1985; 177:20.