

Más allá de la fiebre de origen oscuro. Un estudio de casos atendidos en el tercer nivel

SEGUNDO MORAN*
MARGARITA CARCAÑO*
JOSE HALABE**
ALBERTO LIFSHITZ***

Se revisaron los expedientes de 160 pacientes que ingresaron para estudio por fiebre, para determinar las causas más frecuentes de fiebre de origen oscuro (FOO), que no se habían identificado en el segundo nivel de atención. Se seleccionaron aquellos que cumplieron con el siguiente criterio de FOO: fiebre de dos o más semanas de evolución, con temperatura bucal por lo menos 37.5°C, en más de una ocasión durante la hospitalización, cuando no orientaban a su causa la historia clínica, la citología hemática con velocidad de sedimentación globular, el estudio del frotis sanguíneo, el examen general de orina, las reacciones febriles, la transaminasa glutámico pirúvica, la telerradiografía de tórax y radiografía simple de abdomen. De 32 casos de FOO se incluyeron 30 que ya se habían estudiado en un hospital general, 18 hombres y 12 mujeres, con edad promedio de 36.3 años (límites de 19 a 64 años). Las enfermedades infecciosas dieron cuenta de 40% de los diagnósticos y las neoplasias de 27%. La causa individual más frecuente fue el linfoma no Hodgkin, que se diagnosticó en cuatro pacientes, seguido de la tuberculosis y de la enfermedad de Hodgkin que ocurrieron en tres pacientes cada una. En cuatro casos no se logró identificar la causa de la fiebre. Once casos requirieron de laparotomía exploratoria, la cual ayudó al diagnóstico en nueve de ellos. Los resultados obtenidos indican que hubo un incremento de las enfermedades neoplásicas como causa de FOO, lo cual probablemente está en relación con la selección de los pacientes y la dificultad diagnóstica que ellas representan.

SUMMARY

Clinical records of 160 patients admitted with fever of unclear origin were reviewed. Of them, all cases with fever of obscure origin (FOO) were selected based on the following criteria: at least two weeks with fever, with an oral temperature of 37.5°C or more during hospitalization and whose clinical history, physical examination, hemocytologic data, erithrosedimentation rate, urinalysis, febrile tests, glutamic-pyruvic transaminase, chest and abdomen radiographies were not suggestive of any specific diagnosis. 32 cases of FOO were found, but only the 30 which had been studied previously in another hospital were considered for analysis. Of these 30 patients, 18 were men and 12 women, with a mean age of 36.3 (range 19-64). Infectious diseases caused 40 percent and neoplastic disease 27 percent of cases. The single most frequent cause was non-Hodgkin lymphoma in four cases, followed by tuberculosis and Hodgkin's disease in three patients each. In four cases the cause of fever was not identified. Eleven patients required exploratory laparotomy; in nine of them it was usefull for diagnosis. Our results show a high proportion of neoplastic diseases, probably related with patient's selection and with intrinsic diagnostic difficulty of these kind of diseases.

* Departamento de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

** Jefe del Departamento de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS

*** Titular de la Jefatura de Servicios de Educación Médica, IMSS.

Introducción

Petersdorff y Beeson, en 1961¹ dieron identidad al concepto de fiebre de origen oscuro (FOO) o indeterminado, con el que se referían a un grupo de enfermos que tenían como manifestación única o predominante, fiebre prolongada que resistía las tentativas para identificar su causa. Este concepto prevalece, aún cuando se han propuesto varios criterios diagnósticos¹⁻³ y se han identificado distintas variantes de las fiebres de diagnóstico difícil, como la fiebre en estudio, la de origen desconocido, la postoperatoria, la del inmunocomprometido, la neoplásica, la adquirida en hospital, la espuria y la fiebre por medicamen-

El abordaje sistemático o secuencial⁴⁻⁶ ha permitido descubrir las enfermedades capaces de originar FOO; la distribución de las causas ha variado en los últimos 30 años^{1-2,6-9} en proporción a la transición epidemiológica, a la existencia de mejores recursos tecnológicos para el diagnóstico y a la aplicación de mejores estrategias de estudio.

La atención médica por niveles ha propiciado que los pacientes con fiebre de diagnóstico difícil tengan acceso a los recursos tecnológicos de una manera progresiva. En el primer nivel de atención se resuelve la mayor parte de los casos porque se acompañan de otros síntomas y signos que orientan a identificar su causa y no ameritan el uso de recursos tecnológicos complejos y costosos. Los verdaderos casos de FOO se suelen atender en el segundo nivel de atención, constituido por los hospitales generales con cuyos recursos es posible llegar al diagnóstico etiológico en una proporción elevada de casos.

El propósito de este estudio fue caracterizar los casos de FOO que no se lograron resolver con los recursos del segundo nivel de atención y tuvieron que ser estudiados en una unidad de alta especialidad.

Material y métodos

El estudio se desarrolló en el departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, el cual es un hospital de tercer nivel de atención.

Del registro de pacientes hospitalizados entre marzo de 1988 y febrero de 1991, se identificaron 160 que ingresaron para estudio por fiebre. Se revisaron los expedientes correspondientes y se seleccionaron aquellos que llenaron el criterio convencional de FOO. Para este trabajo se consideró como criterio de FOO a la fiebre de dos o más semanas de evolución, con temperatura bucal de por lo menos 37.5°C en más de una ocasión durante la hospitalización, cuando no orientaban al diagnóstico la historia clínica, la citología hemática con velocidad de sedimentación globular, el estudio de frotis sanguíneo, el examen general de orina, las reacciones febriles,

la transaminasa glutámico-pirúvica, la teleradiografía de tórax y la radiografía simple de abdomen.³ De los 32 casos de FOO, de acuerdo con este criterio, se incluyeron únicamente 30 que habían sido enviados después de haberse estudiado en un hospital general. Este grupo de pacientes constituye el motivo de este informe y en ellos se analizaron los datos clínicos que permitan caracterizarlos mejor.

Resultados

El grupo de 30 pacientes estuvo conformado por 18 hombres y 12 mujeres con edad promedio de 36.3 años y límites entre 19 y 64 años. En cuatro casos no se logró identificar la causa de la fiebre, a pesar de haber agotado todos los recursos disponibles en el hospital (fiebre de origen desconocido); en los restantes 26 casos la fiebre obedeció a las causas enunciadas en el Cuadro I.

Cuadro I. CAUSA DE LA FIEBRE DE ORIGEN OSCURO EN 30 PACIENTES

Enfermedad	Número Total
Neoplasias malignas	8
Linfoma no Hodgkin	4
Enfermedad de Hodgkin	3
Histiocitosis maligna	1
Infecciones	12
Generalizadas	
Tuberculosis	3
Toxoplasmosis	1
Leishmaniasis	1
Leptospirosis	1
Fascioliasis	1
Lepra	1
Tifoidea	1
Infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)	1
Localizadas	
Colangitis	1
Absceso apendicular crónico	1
Enfermedades del tejido conjuntivo	2
Lupus eritematoso sistémico	1
Poliarteritis nudosa	1
Otras	4
Hepatitis granulomatosa	1
Adenitis granulomatosa	1
Síndrome hipereosinofílico	1
Esferocitosis	1
Fiebre de origen desconocido	4

Cuatro de los pacientes eran mayores de 50 años, 13 tenían entre 31 y 50 años y los restantes eran menores de 30 años. En el Cuadro II se enlistan los 30 casos con su edad, sexo y diagnóstico final.

Cuadro II. DATOS CLÍNICOS DE 30 PACIENTES CON FIEBRE DE ORIGEN OSCURO.

Paciente	Sexo	Edad	Diagnóstico
1	M	22	Linfoma histiocítico
2	M	35	Enfermedad de Hodgkin
3	F	41	Linfoma no Hodgkin
4	M	37	Linfoma no Hodgkin
5	F	36	Linfoma no Hodgkin
6	M	29	Histiocitosis maligna
7	M	52	Enfermedad de Hodgkin
8	M	28	Enfermedad de Hodgkin
9	M	27	Tuberculosis intestinal
10	F	52	Tuberculosis
11	F	28	Tuberculosis ganglionar
12	F	23	Toxoplasmosis
13	M	27	Leishmaniasis
14	M	25	Leptospirosis
15	M	41	Fascioliasis
16	F	41	Lepra lepromatosa
17	M	27	Fiebre tifoidea
18	F	38	Infección por virus de inmunodeficiencia humana
19	F	29	Lupus eritematoso sistémico
20	F	47	Poliarteritis nodosa
21	M	59	Colangitis
22	F	41	Absceso apendicular crónico
23	M	47	Hepatitis granulomatosa
24	F	28	Adenitis granulomatosa
25	F	32	Síndrome hipereosinofílico
26	M	19	Esfereocitosis
27	F	64	Fiebre de origen desconocido
28	M	24	Fiebre de origen desconocido
29	M	43	Fiebre de origen desconocido
30	M	49	Fiebre de origen desconocido

El estudio de los pacientes en el Hospital de Especialidades requirió de un tiempo que varió de 8 a 78 días, con un promedio de 25.4 días. El tiempo de evolución de la fiebre varió de 18 a 1031 días con un promedio de 210 días. Once casos requirieron de una laparotomía exploratoria, la cual ayudó al diagnóstico en nueve de ellos Cuadro III.

Cuadro III. LAPARATOMÍA EXPLORATORIA EN EL DIAGNÓSTICO DE 30 CASOS DE FIEBRE DE ORIGEN OSCURO

Paciente número	Diagnóstico
2	Enfermedad de Hodgkin
3	Linfoma no Hodgkin
4	Linfoma no Hodgkin
8	Enfermedad de Hodgkin
9	Tuberculosis intestinal
11	Tuberculosis ganglionar
13	Leishmaniasis
22	Absceso apendicular crónico
24	Linfadenitis crónica granulomatosa
27	Fiebre de origen desconocido
28	Fiebre de origen desconocido

Las enfermedades infecciosas dieron cuenta de 40% de los diagnósticos y las neoplasias de 27%. La causa individual más frecuente fue el linfoma no Hodgkin, que se diagnosticó en cuatro pacientes, seguida de la tuberculosis y de la enfermedad de Hodgkin que ocurrieron en tres pacientes cada una. En total, las enfermedades oncohematológicas afectaron a ocho pacientes, seis hombres y dos mujeres con edades entre 22 y 52 años y promedio de 35 años; en estos casos, el tiempo de evolución de la fiebre varió de un mes y medio a 26 meses y requirieron un tiempo promedio de estudio de 31 días, con límites entre 14 y 78 días.

Los pacientes con infecciones fueron seis hombres y seis mujeres con edad promedio de 35 años y límites entre 23 y 59 años. En estos casos, el tiempo invertido en el estudio fue de 26.3 días con límites entre 10 y 60 días. Los tres casos de tuberculosis correspondieron a dos mujeres y un hombre con edades de 28, 52 y 27 años respectivamente; la fiebre había durado entre 90 y 315 días y hubo necesidad de invertir el promedio 21 días para llegar al diagnóstico.

Se encontraron dos casos de enfermedades del tejido conjuntivo: una mujer de 29 años de edad con lupus eritematoso sistémico, con fiebre de cuatro meses de evolución, y una mujer de 47 años de edad con poliarteritis nodosa que le provocó fiebre de cuatro meses de evolución.

Los cuatro casos que quedaron sin diagnóstico incluyeron uno que respondió a una prueba terapéutica con medicamentos antituberculosos, uno que se acerca a los criterios de fiebre neoplásica,¹⁰ incluyendo la respuesta a naproxen y que está sometido a observación prolongada, uno que se negó a someterse a laparotomía cuya indicación no fue sólo la fiebre sino la sospecha de una lesión ocupante de espacio en el hígado y otro más en quien la fiebre se autolimitó.

Discusión

La FOO constituye una entidad que tiene que enfocarse en términos relativos: por un lado, la forma en que se expresa la enfermedad, pero por el otro la calidad y la profundidad del estudio diagnóstico que se realice; esta última característica es la que la convierte en el reto para el clínico.

La tentación de abordar el estudio secuencial del paciente con fiebre mediante un algoritmo rígido⁴³ tiene que ceder ante la realidad de las sutilezas de la clínica de todos los días. Puesto que el análisis de casos de FOO tiene que ser mediante estudios retrospectivos en los que se suele partir del caso resuelto diagnósticamente, no es raro identificar elementos semiológicos que, en su momento, podrían haber orientado mejor el abordaje diagnóstico. En otras palabras, un cierto número de casos de FOO lo son por haber pasado por alto algún indicio sutil, que sólo adquiere valor en el análisis retrospectivo. Este

es otro de los elementos que conforman el adjetivo "relativo" para afirmar la existencia de FOO.

Los resultados de este estudio ilustran lo que se ha visto en otros trabajos publicados más recientemente:^{7,8} que la proporción de enfermedades infecciosas y enfermedades neoplásicas tiende a invertirse en los últimos años.

Tradicionalmente se ha dicho que, más que originada por enfermedades raras, la FOO es una manifestación rara de enfermedades comunes. Y en efecto, la mayoría de las causas de FOO son enfermedades de alta prevalencia que se comportan de manera atípica. Esta serie no puede ser comparada en este sentido con otras, puesto que se trata de un grupo de pacientes seleccionados por haber resistido las tentativas de diagnóstico con los recursos convencionales de un hospital no especializado. Esto explica el número relativamente mayor de enfermedades de baja prevalencia. En la mayor parte de las series las enfermedades infecciosas explican más de la mitad de los casos y la causa individual más frecuente ha sido la tuberculosis.^{1,2,6-9} Sin embargo, cuando se han hecho comparaciones entre lo que ocurre en una y otra épocas^{8,9} se ha visto un cambio en la epidemiología de las causas de FOO, de manera que las neoplasias parecen incrementarse a expensas de la disminución en la proporción de enfermedades infecciosas. Esto puede ser el reflejo real de la transición epidemiológica o, como nuestros resultados parecen apoyarlo, una consecuencia de la selección de los casos con base en la disponibilidad de recursos diagnósticos. En efecto, en nuestra serie los pacientes habían pasado el filtro de un hospital general, en donde fueron estudiados exhaustivamente hasta el límite de sus recursos y es lógico suponer que una buena proporción de los casos estudiados con esta metodología ya habían sido resueltos sin necesidad de enviarlos a un hospital de tercer nivel. En este último grupo probablemente se quedaron muchos casos de enfermedades infecciosas que fueron diagnosticadas con los recursos de un hospital general y, desde luego, varios con enfermedades de otra naturaleza. Esta selección de los casos con base en la dificultad diagnóstica también puede haber ocurrido en otras series informadas más recientemente^{7,8} en los que probablemente sólo se estudiaron los casos que no habían podido ser resueltos en otras instancias de atención médica. De esta manera, la mayor frecuencia de casos de neoplasia se explica porque las enfermedades oncohematológicas son las más difíciles para el diagnóstico de cuantas originan FOO.

En esta serie no se encontró ningún caso de tumores "sólidos" ni de neoplasias metastásicas, probablemente por su baja prevalencia como causa de FOO y porque suelen ser accesibles a métodos de diagnóstico disponibles en los hospitales generales.

Es de hacer notar que, a pesar de la selección de los casos que aquí se informan, la tuberculosis sigue estando

importantemente representada entre las causas de FOO, de manera que el enfoque epidemiológico debe seguir favoreciendo preferencialmente la indicación de procedimientos diagnósticos dirigidos a su búsqueda.

Aunque se considera que en la FOO, por definición, no existe más que la fiebre y acaso algunos síntomas o signos inespecíficos, lo cierto es que en varios casos existe un exceso de datos adicionales, más que un defecto, pero son datos que desorientan al clínico. Un buen ejemplo es el caso de infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) que ocurrió en una mujer de 38 años de edad, con cardiopatía reumática y prótesis mitral; que probablemente contrajo la infección por hemotransfusión; estos datos harían pensar, de entrada, en varias probabilidades diagnósticas para explicar la fiebre, antes que en una infección por VIH, y más aún cuando dos pruebas serológicas para identificar anticuerpos para este virus resultaron negativas. Este caso ilustra muy bien el verdadero problema de la FOO: la expresión atípica de las enfermedades, más que el concepto de fiebre aislada, que sólo se ve en una proporción baja de casos. Además restituye su valor a la semiología que con el concepto de fiebre aislada se supeditaba a los resultados de estudios auxiliares.

Con el advenimiento de los modernos recursos diagnósticos, que prácticamente permiten un examen morfológico de cualquier sitio del organismo, parecería que la laparotomía diagnóstica hubiera perdido su lugar en el estudio de los casos de FOO. Sin embargo, como se muestra en nuestros casos, más de la tercera parte aún tuvieron que ser sometidos a este controvertido procedimiento; nuevamente mostró su utilidad como último recurso. Al respecto, se cuestionaría la indicación de este procedimiento en los hospitales que no cuenten con todos los recursos diagnósticos que deben preceder a la decisión de la laparotomía exploratoria.

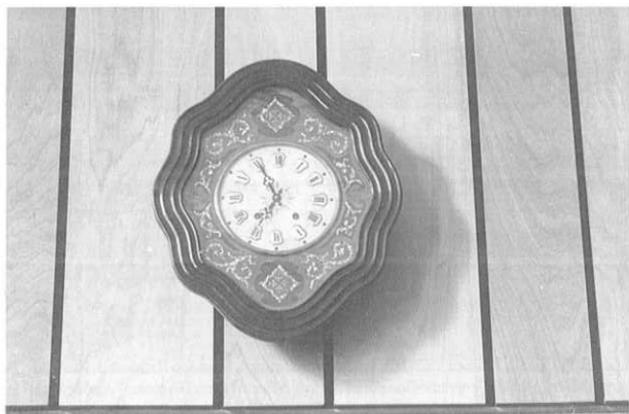
La fiebre de origen desconocido sigue siendo una realidad, aún en esta época de avances tecnológicos, como lo demuestran los casos de nuestro estudio.

Los resultados de este trabajo apoyan la idea de que no son comparables las características del abordaje diagnóstico que puede realizarse en distintos hospitales. Ello permite cuestionar incluso el criterio diagnóstico propuesto por Petersdorf y Beeson,¹ que exige una semana de estudio en un hospital, independientemente de los recursos con que éste cuente. Por ello, cualquier informe sobre la epidemiología de las causas de FOO debe incluir una descripción de los recursos disponibles.

Referencias

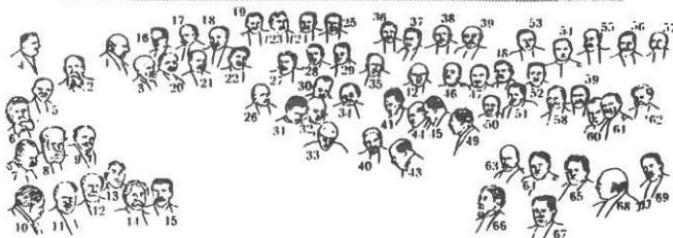
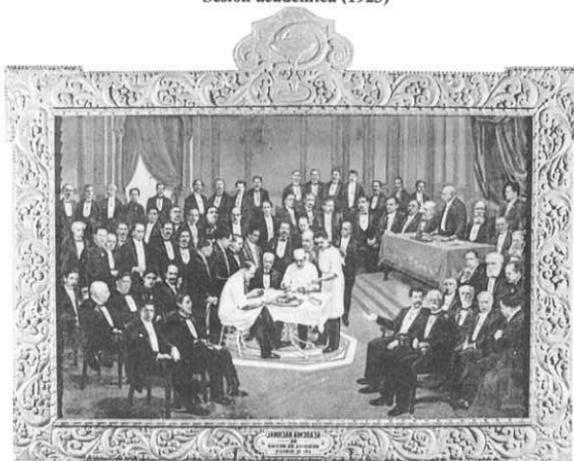
1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever in unexplained origin: report of 100 cases. *Medicine* 1961;40:1.
2. Sheon RP, Van Ommen RA. Fever of obscure origin. Diagnosis and treatment based on a series of sixty cases.

- Am J Med 1963;34:486.
3. Lifshitz A. Criterios para establecer el diagnóstico de fiebre de origen obscuro. Rev Med IMSS (Mex) 1982;20:341.
 4. Vickery DM. Fever of unknown origin. An algorithmic approach. JAMA 1977;238:2183.
 5. Lifshitz A, López-Bárcena J, Díaz-López JA, Pérez-Muñoz HA, Haua-Kuri J. Estudio secuencial del paciente febril. Prensa Med Mex 1978;63:76.
 6. Jacoby Ga, Swartz MN. Fever of undetermined origin. N Engl J 1973;289:1407.
 7. De Lascurian Re, Pérez JR. Fiebre de origen desconocido. Informe de 55 casos atendidos en el Instituto Nacional de la Nutrición de 1971-1977. Rev Invest Clin (Mex) 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. Frati AC, Ariza R, González T, Bañales M, Chávez A, Islas S. Fiebre de origen obscuro. Análisis de 127 casos. Gac Med Mex 1988;124:426.
 10. Chag JC. Neoplastic Fever. A proposal for diagnosis. Arch Intern Med 1989;149:1728.



Reloj de cuerda con marco de madera de ébano e incrustaciones de concha nacar, carátula con números romanos, en porcelana. Pieza de fines del siglo pasado.

Sesión académica (1923)



1. Manuel S. Soriano
2. Manuel Villada
3. Manuel Toussaint
4. Santiago Ramírez
5. Francisco Hurtado
6. Gregorio Mendizábal
7. Octaviano González Fabela
8. Alberto López Hermosa
9. José de Jesús González
10. Enrique O. Aragón
11. Samuel García
12. Ramón Icaza
13. Miguel R. Soberón
14. Jesús E. Monjarás
15. Nicolás Ramírez de Arellano
16. Gabriel M. Malda
17. José Terrés
18. Germán Díaz Lombardo
19. Luis S. Viramontes
20. Luis Troconis Alcalá
21. Julián Villarreal
22. Emilio F. Montañó
23. Ignacio Prieto
24. Joaquín Cosío
25. Manuel Uribe y Troncoso
26. Daniel M. Vélez
27. Francisco Bulman
28. Juan Manuel Noriega
29. Antonio F. Loaeza
30. Demetrio López
31. José Joaquín Izquierdo
32. Ricardo E. Cicero
33. Fernando Ocaranza
34. Jesús Arroyo
35. Ángel Brioso Vasconcelos
36. Francisco Paz
37. Rosendo Amor
38. Emilio del Razo
39. Gonzalo Castañeda
40. Ricardo E. Manuél
41. Ulises Valdez
42. Rafael Silva
43. Francisco de P. Miranda
44. Antonio F. Alonso
45. Everardo Landa
46. Tomas G. Perrin
47. Miguel E. Cordero
48. Manuel Godoy Álvarez
49. Pedro P. Peredo
50. Alfonso Pruneda
51. Ernesto Cervera
52. Juan Velázquez Uriarte
53. Eliseo Ramírez
54. José Tomás Rojas
55. Daniel Vergara Lope
56. Manuel S. Iglesias
57. Antonio Matienzo
58. Ángel Vallarino
59. Rafael Carrillo
60. Isidro Espinoza de los Reyes
61. Luis Rivero Borrell
62. Ramón Pardo
63. Ernesto Ulrich
64. Francisco Castillo Nájera
65. Ricardo Tapia Fernández
66. José María Gama
67. Genaro Escalona
68. Nicolás León
69. Rafael Rojas Loa.