

## Caracterización de pacientes con fiebre de origen desconocido recurrente

### Characterizing patients with recurrent fever of unknown origin

Karen Valdés Álvarez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4836-3711>

Teddy Osmin Tamargo Barbeito<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9107-9601>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. [kva@infomed.sld.cu](mailto:kva@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

**Introducción:** La fiebre de origen desconocido es un síndrome que genera un gran desafío para el pensamiento clínico; el patrón recurrente es el subtipo más retador y de difícil diagnóstico etiológico.

**Objetivo:** Caracterizar los pacientes con fiebre de origen desconocido con patrón recurrente.

**Método:** Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en el periodo de enero de 2008 a diciembre de 2015. La muestra quedó constituida por 48 pacientes, los cuales fueron hospitalizados y se les realizó una evaluación clínica en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. Para el análisis de los datos se utilizaron medidas de resumen para las variables cualitativas y para las cuantitativas, media y desviación estándar.

**Resultados:** La edad media fue 41,3 años, predominaron los hombres (62,5 %), la duración media de la fiebre fue de 497 días y las pistas clínicas más importantes fueron los hallazgos de adenopatías (43,8 %) y hepatomegalia (22,9 %). Los casos sin diagnóstico fueron 45,8 %.

**Conclusiones:** La fiebre de origen desconocido con patrón recurrente es de difícil diagnóstico. A pesar de una evaluación clínica minuciosa, la mayoría de los pacientes quedan sin diagnóstico.

**Palabras clave:** Síndrome; fiebre de origen desconocido; fiebre recurrente.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Fever of unknown origin is a syndrome that generates great challenge for clinical thought; the recurrent pattern is the most challenging subtype and with difficult etiological diagnosis.

**Objective:** To describe patients with fever of unknown origin with recurring pattern.

**Method:** A descriptive cross-sectional study was carried out from January 2008 to December 2015. Forty-eight patients formed the sample. They were hospitalized and underwent clinical evaluation at "Hermanos Amejeiras" Surgical Clinical Hospital. For data analysis, summary measures were used for qualitative variables and mean and standard deviation variables were used for quantitative.

**Results:** The mean age was 41.3 years, men predominated (62.5 %), the mean duration of fever was 497 days, and the most important clinical signs were the findings of lymphadenopathy (43.8 %) and hepatomegaly. (22.9 %). Undiagnosed cases were 45.8 %.

**Conclusions:** Fever of unknown origin with recurring pattern is difficult to diagnose. Despite careful clinical evaluation, most patients remain undiagnosed.

**Keywords:** syndrome; fever of unknown origin; recurrent fever.

Recibido: 08/08/2019

Aprobado: 15/10/2019

## Introducción

En 1961 *Petersdorf* y *Beeson* definieron la fiebre de origen desconocido (FOD) como un síndrome que genera un gran desafío para el pensamiento clínico. A lo largo de las últimas décadas la tecnificación de la medicina y la complejidad añadida al enfrentamiento de estos casos, han llevado a proponer modificaciones en sus criterios diagnósticos.<sup>(1,2)</sup>

Actualmente, el estudio de la FOD se enfoca en la búsqueda de la etiología a partir de pistas clínicas y complementarias, clasificando las posibles causas en cinco grandes grupos: infecciones, neoplasias, enfermedades inflamatorias no infecciosas, misceláneas y casos sin diagnóstico. Así mismo, en interés de una mejor caracterización, se describen rasgos como el patrón febril recurrente o episódico al cual se le ha dado valor pronóstico y se ha logrado relacionar con determinadas enfermedades.<sup>(3,4,5)</sup>

La fiebre de origen desconocido recurrente (FODR) es probablemente el subtipo más retador y de difícil diagnóstico etiológico. Se refiere a aquella FOD clásica con al menos dos episodios de intervalos de fiebre y ausencia de fiebre en un periodo mínimo de dos semanas, en el que aparentemente se ha logrado una remisión de la enfermedad causal, caracterizado por la normalización de los signos de inflamación.<sup>(6)</sup> Representa entre 18 % y 42 % de los casos estudiados en grandes series de pacientes con FOD, aunque existen escasas referencias sobre estudios del comportamiento de este patrón en particular.<sup>(6)</sup> Se considera un fuerte predictor de no lograr establecer un diagnóstico específico, especialmente en aquellos casos en los que la fiebre es de una evolución de más de 6 meses.<sup>(7)</sup>

Las causas de FODR pueden enmarcarse al igual que en la FOD clásica en cinco grandes grupos; sin embargo, para un mejor enfoque del proceso diagnóstico se han denominado dos categorías: la categoría de “gran tres” y la de “pequeño tres”. La primera incluye a las infecciones, tumores y enfermedades inflamatorias sistémicas, alcanza de 50 al 70 % del diagnóstico en la FOD clásica pero solo un 20 a 30 % en la fiebre recurrente. El grupo de misceláneas representa a la segunda categoría y constituye aproximadamente 25 % de los casos e incluye: fiebre medicamentosa, fiebre facticia e hipertermia habitual, que debe siempre ser excluida previo al inicio de la investigación. Es de señalar que pese a los pocos estudios realizados de FODR, aproximadamente en la mitad de los casos no se logra establecer la causa.<sup>(6)</sup>

Existen protocolos para el estudio de FOD, no así de la FODR. Esto permitiría una mejor orientación de las rutas diagnósticas, así como optimizar los exámenes complementarios. Por tal motivo se diseñó esta investigación, con el objetivo de caracterizar los pacientes con fiebre de origen desconocido con patrón recurrente.

## Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal entre el enero de 2008 y diciembre de 2015. Fueron incluidos todos los pacientes en seguimiento en la consulta protocolizada de FOD del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, que cumplieran con los criterios de FODR. La muestra quedó conformada por 48 pacientes.

Fiebre de origen desconocido recurrente: FOD clásica con episodios afebriles mayores de 2 semanas, remisión de los síntomas y regresión de los parámetros inflamatorios en los periodos afebriles.

Los pacientes fueron hospitalizados y se les realizó una evaluación clínica que incluyó el interrogatorio y examen físico total y riguroso. Se constató la presencia de fiebre y los medicamentos no imprescindibles fueron retirados. Después de realizar complementarios básicos (hemograma, lamina periférica, reactantes de fase aguda, química sanguínea, radiografía de tórax, ultrasonografía abdominal y de rastreo ganglionar) se indicaron otros (estudios microbiológicos, estudios inmunológicos, tomografías, ecocardiografía, estudios endoscópicos de la vía digestiva, biopsias) basados en las pistas obtenidas (hallazgos positivos a la evaluación clínica y de las investigaciones complementarias). Finalmente, las causas de fiebre identificadas se agruparon en los 5 grupos principales: infecciosas, neoplasias, enfermedades inflamatorias no infecciosas, misceláneas y sin diagnóstico.

Las variables del estudio fueron:

- Generales de la muestra: edad, sexo, procedencia, historia epidemiológica.
- Pistas clínicas: se consideró la presencia de: astenia, anorexia, pérdida de peso, sudoraciones, artralgiás, adenopatías, palidez mucocutánea, hepatomegalia, esplenomegalia, taquicardia, lesiones en piel.
- Investigaciones complementarias: hemograma, reactantes de fase aguda, estudios imagenológicos, estudios invasivos: biopsias de ganglio, nódulos esplénicos (bazo).

Los estudios microbiológicos e inmunológicos así como hemograma y reactantes de fase aguda fueron de muy bajo rendimiento diagnóstico, por lo que no se incluyeron en el análisis de los resultados de este artículo.

Se utilizaron medidas de resumen para las variables cualitativas (porcentajes) y la media y desviación estándar para las cuantitativas.

## Resultados

La edad media de los pacientes fue de  $41,3 \pm 16,8$  años. Predominó el sexo masculino con 30 pacientes (62,5 %), más de la mitad 32 (66,7 %) eran de procedencia urbana y la mayoría, 21 (43,8 %) había utilizado antibióticos como tratamiento previo (tabla 1).

La media de la duración de la fiebre fue de 497 días (16,6 meses). Según el momento de aparición 58,3 % de los pacientes fue vespertina o nocturna, en 37,5 % apareció en cualquier momento del día y en 4,2 % esta información no pudo ser precisada. Los escalofríos fueron

frecuentes en 28 (58,3 %) casos, ocasionales en 9 (18,8 %) y no se presentaron en 11 pacientes (22,9 %).

**Tabla 1** - Características generales

Características n=48		Nº	%
Edad	(media ± DE)	41,3 ± 16,8 años	
Sexo	Masculino	30	62,5
	Femenino	18	37,5
Procedencia	Urbana	32	66,7
	Rural	16	33,3
Tratamientos previos	Antimicrobianos	21	43,8
	Esteroides	12	25,0
	Antituberculosos	3	6,3
	AINE	10	20,8
	Otros	2	4,2
Duración de la Fiebre	(mediana)	497 días	
Momento de la fiebre	Vespertina o nocturna	28	58,3
	Cualquier momento	18	37,5
	Se desconoce	2	4,2
Escalofríos	Frecuentes	28	58,3
	Ocasiones	9	18,8
	No	11	22,9

Los síntomas más frecuentes fueron la astenia (70,8 %), la anorexia (58,3 %), la pérdida de peso (39,6 %) y las sudoraciones (33,3 %). Los hallazgos al examen físico más frecuentes fueron la presencia de adenopatías, 43,8 % y palidez mucocutánea 41,7 % (tabla 2).

**Tabla 2** - Presentación de pistas clínica

Pistas clínicas n=48	Nº	%
Astenia	34	70,8
Anorexia	28	58,3
Pérdida de peso	19	39,6
Sudoraciones	16	33,3
Artralgias	12	25
Adenopatías	21	43,8
Palidez mucocutánea	20	41,7
Hepatomegalia	11	22,9
Esplenomegalia	10	20,8
Taquicardia	9	18,8
Lesiones en piel	4	8,3

Un mismo paciente presentó más de una pista clínica.

La tabla 3 muestra los estudios de mayor contribución diagnóstica. Los imagenológicos que con mayor frecuencia ayudaron a encontrar pistas fueron la ultrasonografía de rastreo ganglionar (100 %) y las tomografías axiales computarizadas (65,7 % y 51,7 %). Las biopsias con mayor rendimiento para el diagnóstico fueron las de ganglios (100 %) y las del bazo (nódulos esplénicos) (100 %).

**Tabla 3** - Estudios de mayor contribución diagnóstica

Estudios	Nº	%
US abdominal anormal (n=48)	29	60,4
US ganglios periféricos anormal (n=23)	23	100
TAC tórax anormal (n=22)	12	54,5
TAC abdominal anormal (n=35)	23	65,7
Biopsia de médula ósea anormal (n=29)	15	51,7
Biopsia de ganglio anormal (n=17)	17	100
Biopsia hepática anormal (n=14)	11	78,6
Biopsia de bazo anormal (n=3)	3	100

La distribución de los pacientes según categorías diagnósticas (tabla 4) mostró que el 45,8 % de estos quedaron sin diagnóstico y las neoplasias la causa más frecuente, 25 %.

**Tabla 4** - Distribución de los pacientes según las categorías diagnóstica

Categoría diagnóstica	Nº	%
Infecciosas	5	10,4
Neoplasias	12	25,0
Inflamatorias no infecciosas	6	12,5
Misceláneas	3	6,3
Sin diagnóstico	22	45,8
Total	48	100

## Discusión

En la literatura se recogen pocas investigaciones en las que se aborde la FODR como un grupo independiente. Lo frecuente es encontrar referencias a pequeños subgrupos de pacientes con dicho patrón, formando parte de series mayores con el diagnóstico de FOD clásica. Entre las características generales de la muestra estudiada, la edad, el sexo y la procedencia coinciden con las de otras series de FOD. Así mismo, en lo referente al uso de medicación previa, estudios foráneos concuerdan en que es frecuente, principalmente

antibióticos ya sea por automedicación o manejo empírico ante una sospecha infecciosa.<sup>(7,8,9,10,11,12)</sup>

Los elementos descriptivos del episodio febril en nuestro estudio difieren de los reportado por otros autores lo que puede tener relación a cómo ha sido recogida la información. *Knockaert* y otros encontraron una duración media de los picos febriles de 365 días mientras que para *Barba* y otros fue de  $57,6 \pm 35,6$  días.<sup>(7,13)</sup> La investigación de *Huaringa* fue la única encontrada por los autores de este artículo en la que se interrogaba sobre el horario de aparición de la fiebre y no halló diferencias significativas entre el horario vespertino o irregular.<sup>(14)</sup>

La sintomatología referida por los enfermos parece aportar pocas pistas clínicas en un análisis general de FODR, aunque ello puede variar si nos enfocamos en casos particulares. En esto coinciden *Knockaert* y otros en cuya investigación la historia y sintomatología fueron atípicas y no tuvieron contribución diagnóstica.<sup>(7)</sup> Otros autores como *Hurianga* y *Roca* reportan entre los cinco síntomas más frecuentes la pérdida de peso, las artralgias y el dolor abdominal sin que orientaran claramente a la etiología de la fiebre.<sup>(14,15,16,17)</sup>

Los hallazgos a la exploración física, la cual debe ser minuciosa, sugieren mayor valor en la orientación diagnóstica, principalmente para direccionar los estudios complementarios invasivos. *Roca* encontró palidez mucocutánea en poco más de la mitad de los casos y en la cuarta parte, la presencia de taquicardia y hepatomegalia.<sup>(14)</sup> Los principales signos encontrados por *Huaringa* en su trabajo fueron la hepatomegalia en 32 enfermos (61,54 %), las adenopatías en 20 (38,46 %), la esplenomegalia en 18 (34,62 %). Por otra parte, *Likuni* y otros reportan la presencia de adenopatías como el signo más frecuente seguido de la hepatomegalia.<sup>(17,18)</sup>

Rara vez las investigaciones de laboratorio clínico que incluyen estudios hematológicos y de química sanguínea orientan al diagnóstico definitivo en la FOD y particularmente en la FODR. Su utilidad radica en evidenciar que estamos o no frente a una enfermedad orgánica y en ayudar a establecer hipótesis diagnósticas cuando se correlacionan con los aspectos clínicos.<sup>(19,20)</sup>

En el estudio de *Roca Campañá* se encontraron anemia y eritrosedimentación acelerada en un número alto de pacientes en todas las categorías de FOD evaluadas; sin embargo, se determinó que a partir de determinados parámetros estas alteraciones son más frecuentes en los pacientes con neoplasias.<sup>(17)</sup> *Knockaert* y otros reporta valores medios de eritrosedimentación de 68,4 (DE 47,2) y hemoglobina de 121,7 (DE 19,35).<sup>(7)</sup> De manera

similar *Vanderschueren* y otros hallaron valores de proteína C reactiva en  $97 \pm 73,5$ , hemoglobina en  $11,7 \pm 1,6$  y eritrosedimentación en  $62 \pm 33$ .<sup>(17,21)</sup>

Autores como *De Kleijn* y otros y *Bleeker Rovers* y otros al evaluar los estudios inmunológicos en la FOD han señalado que estas investigaciones deben realizarse cuando existan aspectos clínicos que orienten hacia determinada afección inmunológica.<sup>(3,4)</sup> Además de su costo, los ANA y el factor reumatoideo pueden elevarse también en infecciones con el comportamiento de procesos inflamatorios crónicos como la endocarditis infecciosa subaguda, la tuberculosis y la hepatitis viral, lo que puede justificar el bajo rendimiento en nuestro estudio.<sup>(7,22)</sup>

Los estudios microbiológicos en la FODR tampoco muestran utilidad diagnóstica salvo en casos particulares. *Knockaert* y otros, la serie más grande de FODR, considera que las enfermedades infecciosas son mucho más frecuentes en este grupo particular que en la FOD clásica.<sup>(7)</sup>

A partir de la introducción y el desarrollo de estudios de imágenes en particular la ultrasonografía y la tomografía axial computarizada, se modificó la conducta diagnóstica en los pacientes con FOD y no pocos son los autores que se han referido a su utilidad. En el caso particular de la FODR, el estudio de *Knockaert* y otros comparó el uso de ultrasonidos y estudios tomográficos, concluyendo que su uso y contribución era menor en este grupo en que la FOD clásica.<sup>(7,23,24)</sup> Este estudio considera dichos complementarios de gran utilidad, particularmente para la orientación de estudios invasivos.

Con el desarrollo de la tecnología en función de la investigación y práctica médica se incrementa el reto en el diagnóstico de la FOD y el valor de los estudios invasivos con vista a obtener material para biopsias. En el trabajo de *Mete* y otros se realizaron 81 biopsias en los 59 pacientes estudiados, con ellas se logró establecer el diagnóstico en el 42 % de los casos, la biopsia de ganglio fue positiva en 56 % de los enfermos y la de médula ósea en 39 %.<sup>(22,25,26,27,28)</sup>

En la FODR no se consigue llegar a la etiología de la fiebre en un elevado porcentaje de los casos. *Knockaert* y otros en su serie de 45 pacientes las neoplasias representaron 4,4 %, las causas infecciosas 8,8 %, las enfermedades multisistémicas 8,8 % y las misceláneas 26,4 %, mientras que 51 % quedó sin diagnóstico.<sup>(7)</sup>

La FODR es un desafío diagnóstico. La recolección adecuada de la historia del enfermo y la realización de una exploración física minuciosa son el punto de partida esencial en la orientación del diagnóstico y las investigaciones complementarias.



La fiebre de origen desconocido con patrón recurrente es de difícil diagnóstico, a pesar de una evaluación clínica minuciosa, los pacientes quedan sin diagnóstico. Son los estudios imagenológicos y los invasivos con el propósito de obtención de muestras para biopsias, los que tienen una mayor utilidad en el derrotero diagnóstico.

## Referencias bibliográficas

1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: Report on 100 cases. *Medicine*. 1961;40:1-30.
2. Cunha BA. Fever of unknown origin: Focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory tests. *InfectDisClin Am*. 2012;21:1137-87.
3. De Kleijn EMHA, Van Lier HJJ, Van der Meer JWM, and the Netherlands FUO Study Group. Fever of unknown origin (FUO). II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. *Medicine*. 1997;76:401-14.
4. Bleeker Rovers ChP, Vos FJ, De Kleijn EMHA, Mudde AH, Dofferhoff TSM, Richter C, *et al*. A prospective multicenter study on fever of unknown origin. The yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine*. 2007;86(1):26-8.
5. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin-reexamined and redefined. *Current Clinical topics in infectious diseases*. 2011;11:35-51.
6. Knockaert DC. Recurrent Fevers of Unknown Origin. *Infect Dis Clin N Am* 21. 2007;1189-1211.
7. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Recurrent or episodic fever of unknown origin. Review of 45 cases and survey of the literature. *Medicine*. 2012;72(3):184-96.
8. Roca Campañá V, Rodríguez Silva H. Fiebre de origen desconocido. Forma de presentación de los linfomas malignos. *AnMed Interna*. 2007;24(11):531-34.
9. Mir T, Dhobi GN, Koul AN, Saleh T. Clinical profile of classical Fever of unknown origin (FUO). *Caspian J Intern Med*. 2014;5(1):35-39.
10. Qing-yi M, Jing-ling M. Fever of unknown origin in China: evaluation of 918 cases during a ten-year-period of study. *BMC Emergency Medicine*. 2012,12(Suppl 1):A2.
11. Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ. Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. *Arch Intern Med*. 1996;156:618-20.

12. Roca Campañá V, Senra Armas L, Rodríguez Silva H, Jiménez Paneque R, Cepero Rosales B. Fiebre de origen desconocido en pacientes mayores de 60 años. Reporte de 40 casos. Rev Cubana Med. 2009;48(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232009000100004](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232009000100004)
13. Barba R, Gómez-Rodrigo J, Marco J, Rondón P, Eroles G, López-Varas M, *et al.* Fiebre de origen desconocido en pacientes VIH positivos. AnMed Interna. 2001;18(4):181-86.
14. Huaranga Marcelo J. Claves diagnósticas clínicas y laboratoriales en fiebre de origen desconocido en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2011-2014. Trabajo de investigación para optar el título de especialista en Medicina Interna. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima. Perú. 2014.
15. Deal W. Fever of unknown origin. Analysis of 34 patients. Postg Med. 2011;50:1828.
16. Moya Mir M, Barbadilla R, Mosquera J, González Serrano M. Fiebre de origen desconocido. Análisis de 58 casos. Rev Clin Esp. 1986;141:11923.
17. Roca Campañá V. Caracterización y evaluación diagnóstica del síndrome de fiebre de origen desconocido. Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas. Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana. Ciudad de la Habana. Cuba. 2013.
18. Esposito AL. Planning and proceeding with the diagnostic evaluation. In: Murray HW (ed). Fever of undetermined origin. Mount Kisco (NY): Futura Publishing, 1983. Pp 141-55.
19. Cunha BA. Fever of unknown origin: a focused diagnostic approach. In: Cunha BA (ed). Fever of unknown origin. New York: Informa Healthcare, 2007. Pp 9-16.
20. Likuni Y, Okada J, Kondo H, Kashiwazaki S. Current fever of unknown origin 1982-1992. Intern Med. 1994;33:67-73.
21. Vanderschueren S, Eyckmans T, De Munter P, Knockaert D. Mortality in patients presenting with fever of unknown origin. Acta Clinica Belgica. 2014;69(1):12-17.
22. De Kleijin EMHA, Vandenbroucke JP, Van Der Meer JWM, and The Netherlands FUO Study Group. Fever of unknown origin (FUO). II. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. Medicine. 1997;76:392-400.
23. Hirschmann JV. Fever of unknown origin in adults. Clin Infect Dis. 2012;24:291-302.
24. Quinn MJ, Sheedy PF, Stephens DH, Hattery RR. Computed tomography of the abdomen in evaluation of patients with fever of unknown origin. Radiology. 2011;136:407-11.
25. Kauffman C, Jones P. Diagnosis of fever of unknown origin in older patients. Geriatrics. 2013;39:4651.

26. 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.
27. Tabak F, Mert A, Celik AD, Ozaras R, Altiparmak MR, Ozturk R, *et al*. Fever of Unknown Origin in Turkey. *Infection*. 2013;31(6):417-20.
28. Mete B, Vanli E, Yemisen M, Balkan II, Dagtekin H, Ozaras R, *et al*. The role of invasive and non-invasive procedures in diagnosing fever of unknown origin. *Int J Med Sci*. 2012,9:682-89.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

*Karen Valdés Álvarez*: Confección y revisión final del artículo.

*Teddy Osmin Tamargo Barbeito*: Procesamiento de los datos.