

## Fiebre de origen desconocido en pacientes mayores de 60 años. Reporte de 40 casos

### Fever of unknown origin in elderly patients. Review of 40 cases

**Victor Roca Campaña<sup>I</sup>; Luis Senra Armas<sup>II</sup>; Héctor Rodríguez Silva<sup>III</sup>; Rosa Jiménez Paneque<sup>IV</sup>; Bárbara Cepero Rosales<sup>V</sup>**

<sup>I</sup> Especialista de I Grado en Medicina Interna. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Especialista de II Grado en Medicina Interna. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

<sup>III</sup> Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

<sup>IV</sup> Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Bioestadística. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

<sup>V</sup> Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

La fiebre de origen desconocido (FOD) en ancianos es un problema diagnóstico complejo. Se realizó un estudio descriptivo-prospectivo para identificar sus causas y evaluar la contribución diagnóstica de las manifestaciones clínicas y de los exámenes complementarios. Se incluyeron 40 pacientes de 60 o más años que cumplían los criterios clásicos de FOD en el período 2000-2007. Se identificaron las categorías diagnósticas: neoplasias, 17 casos (42,5 %); infecciones, 9 (22,5 %); enfermedades inflamatorias no infecciosas, 8 (20 %); misceláneas, 3 (7,5 %); sin diagnóstico etiológico, 3 (7,5 %). El cuadro clínico contribuyó al diagnóstico en 30 pacientes (75 %), y en 21 (52 %) provocó la realización de exámenes complementarios no útiles para diagnóstico. El ultrasonido abdominal y la TAC de abdomen aportaron información de ayuda diagnóstica en 25 y 35 % de los pacientes, respectivamente; la biopsia de médula ósea y la hepática establecieron el diagnóstico en 16 y 13 % de los casos en los que se realizaron, respectivamente. El cuadro clínico contribuyó al diagnóstico cuando se evaluaron los antecedentes,

síntomas y signos de forma conjunta. La TAC de abdomen debe incluirse desde etapa temprana en el estudio. Las biopsias de médula ósea y hepática deben reservarse para cuando no se ha podido establecer diagnóstico definitivo.

**Palabras clave:** Fiebre de origen desconocido, ancianos, linfoma.

---

## ABSTRACT

Fever of unknown origin (FUO) presents a diagnostic dilemma in elderly patients. Between 2000 and 2007 a prospective and descriptive study was conducted to identify the diseases that may cause FUO and to assess the diagnostic contribution of history, physical examination and diagnostic tests. It were included all 60 years old patients and over that fulfilled classic criteria of FUO. Forty patients met classic criteria of FUO. Infections, neoplasms and noninfectious inflammatory diseases were found in 17 (42.5 %), 9 (22.5 %) and 8 patients (20 %), respectively. Miscellaneous conditions and undiagnosed categories were found in 3 patients (7.5 %) in each category. The history and physical examination had a diagnostic contribution in 30 patients (75 %). Clinical features led to unnecessary investigations in 21 patients (52 %). Abdominal ultrasonography and abdominal computed tomography had a diagnostic yield of 25% and 35%, respectively. Bone marrow biopsy and liver biopsy yielded the final diagnosis in 16 % and 13 % cases studied, respectively. The history and physical examination had a diagnostic contribution when they were considered together. Abdominal computed tomography should be done early in FUO. Bone marrow biopsy and liver biopsy should be performed in a further stage of the diagnostic process.

**Key words:** Fever of unknown origin, elder, lymphoma.

---

## INTRODUCCIÓN

En 1961, *Petersdorf* y *Beeson* definieron los criterios de fiebre de origen desconocido (FOD): 1. fiebre mayor de 38,3 °C en al menos 3 ocasiones; 2. fiebre prolongada por más de 3 sem, 3. diagnóstico no precisado después de haber realizado investigaciones durante 1 sem de hospitalización.<sup>1</sup>

La presencia de este síndrome a partir de los 60 años de edad es un problema diagnóstico complejo que requiere un enfoque particular, estos casos se consideran un grupo específico dentro de los pacientes con FOD.<sup>2</sup> Diversos reportes han señalado aspectos comunes en este grupo como son: síntomas con frecuencia inespecíficos y de difícil interpretación, diagnóstico etiológico que se establece en un alto porcentaje de los casos, enfermedades infecciosas (25-35 %), enfermedades inflamatorias no infecciosas (25-31 %) y, en tercer lugar, las neoplasias (12-23 %) como las principales categorías y pobre tolerancia para un plan diagnóstico extenso.<sup>3-6</sup>

Se realizó esta investigación con el objetivo de identificar las causas de FOD y evaluar la contribución diagnóstica de las manifestaciones clínicas y de los exámenes complementarios para establecer el diagnóstico definitivo.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo-prospectivo en el Hospital "Hermanos Ameijeiras". Se incluyeron aquellos pacientes de 60 o más años de edad, hospitalizados durante los años 2000 al 2007 para el estudio de un síndrome febril que reunía los criterios clásicos de FOD de *Petersdorf* y *Beeson*.<sup>1</sup>

Hallamos 40 pacientes que cumplieron con los criterios antes mencionados. Semanalmente se obtuvo información de cada caso por uno de los médicos del grupo de FOD del hospital.

En la primera semana se recogió la información siguiente: variables demográficas de edad y sexo, número de hospitalizaciones previas por FOD, datos epidemiológicos, antecedentes patológicos, duración de la fiebre y ciclo febril, síntomas y signos asociados al síndrome febril, resultado de las investigaciones indispensables (ver definición de variables).

Posteriormente, durante el período de hospitalización, se pesquisó la aparición de nuevos síntomas o signos y el resultado de los exámenes complementarios realizados como parte del estudio de la FOD.

Finalmente se determinó en cada caso el diagnóstico final, el cual se agrupó en alguna de las categorías siguientes: infecciones, neoplasias, enfermedades inflamatorias no infecciosas, misceláneas y casos sin diagnóstico. Una vez establecido el diagnóstico definitivo se precisaron los datos epidemiológicos, los antecedentes, los síntomas y los signos que constituyeron pistas clínicas útiles y los que no constituyeron pistas clínicas útiles en el proceso diagnóstico. Asimismo, cuando se determinó el diagnóstico definitivo, se evaluó la contribución de los exámenes complementarios para arribar a dicho diagnóstico (ver definición de variables).

Los exámenes complementarios se agruparon por categorías:

- *Hematología y química sanguínea*: hemoglobina, hematocrito, leucograma con diferencial, eritrosedimentación, conteo de plaquetas, creatinina, ASAT, ALAT, fosfatasa alcalina.

- *Microbiología*: hemocultivo, urocultivo, esputo BAAR, prueba de Mantoux, antígeno de superficie, serologías para citomegalovirus y Epstein-Barr virus.

- *Inmunología*: ANA, ANCA, factor reumatoide, crioglobulinas, dosificación de C3 y C4.

- *Imagenología*: rayos X de tórax, ultrasonido abdominal, ultrasonido de ganglios periféricos, TAC de tórax, TAC de abdomen, ecocardiograma transtorácico.

- *Histología*: biopsias de médula ósea, hígado, ganglios periféricos, nervio sural, músculo, próstata, biopsia aspirativa con aguja fina (BAAF) de ganglios periféricos, hígado, bazo, páncreas.

Se confeccionó una base de datos en la que se recogió de forma estandarizada esta información.

Las variables cuya información se utilizó para el estudio se definieron de la forma siguiente:

- *Antecedentes y datos epidemiológicos*: se pesquisó tratamiento con esteroides y/o inmunosupresores en los 3 meses previos al inicio de la fiebre, antecedentes de tuberculosis o de convivencia previa con personas con tuberculosis, cirugía en los 3 meses previos al inicio de la fiebre, presencia de dispositivo implantado, contacto con ganado vacuno, transfusiones.

- *Otros antecedentes patológicos personales y/o familiares*: se pesquisó neoplasias, enfermedad del tejido conectivo, diabetes mellitus, valvulopatía o cardiopatía congénita.

- *Duración de la fiebre*: tiempo transcurrido en días desde el inicio de la fiebre hasta el momento de hospitalización en este centro.

- *Ciclo febril*:

a) Fiebre continua.

b) Fiebre recurrente o episódica: patrón de fiebre fluctuante, con intervalos sin fiebre de al menos 2 sem.

- *Investigaciones indispensables*: incluyó las investigaciones de hematología y química sanguínea ya referidas, además de parcial de orina, rayos X de tórax y ultrasonido abdominal.

- *Pistas clínicas útiles o de ayuda diagnóstica*: cuando el cuadro clínico orientó hacia el posible diagnóstico y condujo a realizar investigaciones y/o intervenciones que permitieron determinar el diagnóstico definitivo.

- *Pistas clínicas no útiles*: cuando el cuadro clínico no condujo al diagnóstico definitivo.

- *Examen complementario de utilidad o ayuda diagnóstica*: aquel examen cuyo resultado permitió establecer el diagnóstico definitivo o cuya interpretación orientó hacia la realización de otra investigación mediante la cual se estableció dicho diagnóstico.

- *Examen complementario no útil para el diagnóstico*: aquel examen cuyo resultado no orientó ni permitió establecer el diagnóstico definitivo.

## RESULTADOS

De los 40 pacientes estudiados, 17 (42,5 %) eran del sexo masculino y 23 (57,5 %) del femenino. La edad media fue de 68,9 años (osciló de 60 a 91 años), el 40 % de los casos eran mayores de 70 años. La mediana de duración de la fiebre al

momento del ingreso fue de 60 d. El 40 % de los pacientes había sido hospitalizado previamente en otro centro hospitalario para el estudio de la FOD. Se llegó al diagnóstico etiológico de la FOD en 37 pacientes (92 %).

Las categorías diagnósticas de FOD se distribuyeron de la forma siguiente: neoplasias, 17 casos (42,5 %); infecciones, 9 casos (22,5 %); enfermedades inflamatorias no infecciosas, 8 casos (20 %); misceláneas, 3 casos (7,5 %); en otros 3 (7,5 %) no se estableció el diagnóstico de la causa de FOD, en uno de ellos hubo remisión espontánea de la fiebre durante la hospitalización ([tabla 1](#)). No se identificó ningún paciente con fiebre causada por medicamentos.

**Tabla 1.** Diagnóstico final en 40 pacientes mayores de 60 años con FOD

Categoría diagnóstica	No.	(%)
Neoplasias	17	(42,5)
<b>Hematológicas</b>		
Linfomas malignos	10	
Metaplasia mielóide agnogénica	1	
<b>No hematológicas</b>		
Neoplasia de colon	1	
Neoplasia de próstata	2	
Neoplasia de pulmón	1	
Neoplasia de corteza suprarrenal	1	
Carcinoma de origen no precisado	1	
<b>Infecciones</b>	9	(22,5)
Tuberculosis pleuropericárdica	2	
Abscesos hepáticos	1	
Pseudoquiste pancreático infestado	1	
Colangitis por litiasis coledociana	1	
Hepatitis crónica por virus B	2	
SIDA	1	
Brucelosis	1	
<b>Enfermedades inflamatorias no infecciosas</b>	8	(20)
Arteritis temporal	1	
Polimialgia reumática	1	
Artritis reumatoide	1	
Poliarteritis nudosa	3	
Poliangeitis microscópica	1	
Sarcoidosis extrapulmonar (esplénica)	1	
<b>Misceláneas</b>	3	(7,5)
Aneurisma de arteria iliaca	1	
Aneurisma disecante de aorta ascendente	1	
Fiebre ficticia	1	
<b>Sin diagnóstico</b>	3	(7,5)

Se identificaron pistas clínicas en 39 casos (97 %). En 30 pacientes (75 %) hubo pistas clínicas de utilidad en el proceso diagnóstico. En el 52 % de los casos (21 pacientes) las pistas clínicas resultaron no útiles. Hubo coexistencia de pistas clínicas útiles y de pistas clínicas no útiles en 14 pacientes (35 %).

En relación con los antecedentes patológicos y los datos epidemiológicos se encontró que: a) los 2 pacientes con diagnóstico de tuberculosis tenían antecedentes de haber padecido tuberculosis o de haber tenido contacto previo con personas con tuberculosis, b) el antecedente de tratamiento previo con esteroides o inmunosupresores no constituyó una pista útil en relación con posible etiología infecciosa ([tabla 2](#)).

**Tabla 2.** Utilidad diagnóstica de los antecedentes y los datos epidemiológicos

Antecedentes y datos epidemiológicos	Total casos <sup>1</sup>	Pista clínica útil <sup>2</sup>		Pista clínica no útil <sup>3</sup>
		Neoplasia	Infección	
Tratamiento previo con esteroides y/o inmunosupresores	4	-	1	3
TB o convivencia con personas con TB	2	-	2	-
Con dispositivo implantado	2	-	-	2
Contacto con ganado vacuno	1	-	1	-
Transfusiones	1	-	-	1
Otros antecedentes patológicos (personales y familiares)	10	3	1	6

n= 40.

- <sup>1</sup> Número de casos en los que estuvo presente alguno de los antecedentes o de los datos epidemiológicos.
- <sup>2</sup> Número de casos agrupados por categoría diagnóstica, en los que el antecedente o el dato epidemiológico constituyó una pista clínica útil porque orientó hacia el diagnóstico definitivo y condujo a la realización de investigaciones y/o intervenciones que permitieron confirmarlo.
- <sup>3</sup> Número de casos en los que el antecedente o el dato epidemiológico no constituyó una pista clínica útil porque no condujo al diagnóstico definitivo.

*Nota:* No hubo ningún paciente con pista clínica útil en las categorías diagnósticas de enfermedades inflamatorias no infecciosas y misceláneas.

La pérdida de peso mayor de 20 lb y la sudación nocturna fueron síntomas que se presentaron con mayor frecuencia en pacientes con neoplasias (4 de 6 casos y 4 de 7 casos, respectivamente). La presencia de adenopatías (4 de 10 pacientes) y de esplenomegalia (4 de 6 pacientes) fueron indicadores de neoplasia hematológica. Uno de estos casos tuvo crecimiento progresivo del bazo lo que llevó a la realización de esplenectomía y se estableció el diagnóstico de metaplasia mieloide agnogénica ([tablas 3 y 4](#)).

**Tabla 3.** Utilidad diagnóstica de las manifestaciones clínicas (síntomas)

Síntomas	Total casos <sup>1</sup>	Pista clínica útil <sup>2</sup>				Pista clínica no útil <sup>3</sup>
		Neoplasia	Infección	EI no infecciosa	Miscelánea	
Dolor abdominal	8	-	-	2	-	6
Sudación nocturna	7	4	1	-	-	2
Artralgias	7	-	-	1	-	6
Pérdida de peso > 20 lb	6	4	-	1	-	1
Dolor lumbosacro	5	1	-	-	1 (aneurisma arteria iliaca)	3
Dolor torácico	4	-	2	-	-	2
Diarreas	4	-	1	-	-	3
Mialgias	3	-	-	1	-	2
Cefalea	3	-	-	-	-	3
Claudicación al masticar	1	-	-	1	-	-
Prurito	1	-	1	-	-	-
Obstrucción nasal	1	-	-	-	-	1

n= 40.

EI no infecciosa: Enfermedad inflamatoria no infecciosa.

1. Número de casos en los que estuvieron presentes los síntomas.
2. Número de casos agrupados por categoría diagnóstica, en los que el síntoma constituyó una pista clínica útil porque orientó hacia el diagnóstico definitivo y condujo a la realización de investigaciones y/o intervenciones que permitieron confirmarlo.
3. Número de casos en los que el síntoma no constituyó una pista clínica útil porque no condujo al diagnóstico definitivo.

**Tabla 4.** Utilidad diagnóstica de las manifestaciones clínicas (signos)

Signos	Total casos <sup>1</sup>	Pista clínica útil <sup>2</sup>				Pista clínica no útil <sup>3</sup>
		Neoplasia	Infección	EI no infecciosa	Miscelánea	
PCM	21	3	-	-	-	18
Hepatomegalia	13	2	2	-	-	9
Adenopatías	10	4	-	-	-	6
Soplo cardíaco	7	-	-	-	1 (aneurisma disecante aorta ascendente)	6
Taquicardia	7	-	1	-	-	6
Esplenomegalia	6	3	-	-	1 (sarcoidosis)	2
Artritis	6	-	-	2	-	4
Púrpura	4	-	-	1	-	3
Monoparesia	3	-	-	2	1 (aneurisma arteria iliaca)	-
EC	3	-	1	-	-	2
Íctero	2	1	1	-	-	-
EMI	2	-	1	-	-	1
TA	1	1	-	-	-	-

n= 40.

EI no infecciosa: Enfermedad inflamatoria no infecciosa. PCM: Palidez cutáneo mucosa. EC: Estertores crepitantes. EMI: Edema en miembros inferiores. TA: Tumor abdominal.

1. Número de casos en los que estuvieron presentes los signos.
2. Número de casos agrupados por categoría diagnóstica, en los que el signo constituyó una pista clínica útil porque orientó hacia el diagnóstico definitivo y condujo a la realización de investigaciones y/o intervenciones que permitieron confirmarlo.
3. Número de casos en los que el signo no constituyó una pista clínica útil porque no condujo al diagnóstico definitivo.

La aparición de mononeuropatía periférica en 2 casos provocó la realización de biopsia de nervio sural y el diagnóstico de poliarteritis nudosa (tabla 4).

Se evidenció fiebre continua en 35 pacientes (88 %) y en 5 (12 %) se identificó un ciclo febril de fiebre recurrente o episódica. Las causas de fiebre recurrente fueron: linfoma maligno (3 casos), tuberculosis pleuropericárdica (1 caso), en un paciente no se llegó a diagnóstico.

### Investigaciones de hematología y de química sanguínea

Se detectó anemia en 33 casos (82 %). La eritrosedimentación estuvo acelerada y la fosfatasa alcalina elevada en el 80 % de los pacientes (32 casos). La ALAT y/o la ASAT se elevaron en el 37 % de los casos. Las cifras de creatinina se encontraron por encima del valor normal en 6 casos (15 %), de estos 2 tenían vasculitis: 1 poliangeítis microscópica y 1 poliarteritis nudosa. La elevación progresiva de los valores de creatinina por encima de 500  $\mu\text{mol/L}$  condujo a la realización de biopsia renal, lo que permitió arribar al diagnóstico de poliangeítis microscópica.

## **Investigaciones microbiológicas**

Los hemocultivos se realizaron en 29 pacientes (72 %) y resultaron útiles en 2 (6 %): en 1 paciente que se diagnóstico SIDA durante la hospitalización, se aisló un *Citrobacter freundii*, en otro caso con un pseudoquiste pancreático infestado se aisló un *Estafilococo epidermidis*.

El urocultivo no resultó de utilidad diagnóstica en ninguno de los 24 casos estudiados (60 %).

Los esputos BAAR realizados en 3 casos y la prueba de Mantoux realizada en 4, fueron negativos.

Se indicó antígeno de superficie en 17 pacientes, en 4 resultó positivo y de ayuda diagnóstica. Dos de estos casos tenían poliarteritis nudosa y los otros 2, hepatitis crónica por virus B como causa de FOD.

Las serologías para citomegalovirus y para Epstein-Barr virus (IgM) realizadas en 4 y 3 casos, respectivamente, mostraron un resultado falso positivo en 3 pacientes.

## **Estudios inmunológicos**

El ANCA contribuyó al diagnóstico en 1 caso con poliangeítis microscópica, de un total de 2 pacientes estudiados. Se realizó factor reumatoide en 11 casos, fue de ayuda diagnóstica en una paciente con artritis reumatoide, en 3 casos hubo un resultado falso positivo. El ANA se determinó en 10 pacientes y fue falso positivo en 3. La determinación de crioglobulinas y la dosificación de C3 y C4 no fueron de utilidad diagnóstica, se realizaron en 2 pacientes cada una.

## **Estudios imagenológicos**

Se realizó rayos X de tórax a 38 pacientes (95 %), fue de ayuda para establecer el diagnóstico etiológico en 3 casos (7,8 %): 2 con tuberculosis pleuropericárdica y 1 con aneurisma disecante de aorta ascendente. Los 3 tenían síntomas o signos respiratorios o cardiovasculares. Aportó información no útil para el diagnóstico etiológico en 3 casos.

En 15 pacientes (37 %) se efectuó TAC de tórax, en 3 de ellos reveló información útil para el diagnóstico o permitió realizar diagnóstico de: aneurisma disecante de aorta ascendente, tuberculosis pleuropericárdica y carcinoma de origen no precisado. En este último caso se evidenciaron adenopatías mediastinales por TAC y la biopsia de médula ósea mostró infiltración por un carcinoma poco diferenciado. En 2 casos aportó información que no era de utilidad para el diagnóstico de la causa de FOD, uno de ellos tenía una neoplasia de pulmón.

El ultrasonido abdominal (US abdominal) se realizó en todos los casos. En 10 pacientes (25 %) aportó datos que resultaron valiosos para realizar otras investigaciones y determinar la causa de FOD: aneurisma de arteria ilíaca (1 caso), pseudoquiste pancreático infestado (1 caso), linfomas malignos (3 casos), metaplasia mieloide agnogénica (1 caso), sarcoidosis esplénica (1 caso), hepatitis crónica por virus B (1 caso), adenocarcinoma de corteza suprarrenal (1 caso),

colangitis por litiasis coledociana (1 caso). En 7 casos (17 %) aportó información no útil para el diagnóstico.

La TAC de abdomen se realizó en la mitad de los casos (20 pacientes) y fue de ayuda diagnóstica o permitió realizar el diagnóstico en 7 casos (35 %): aneurisma de arteria ilíaca (1 caso), pseudoquiste pancreático infestado (1 caso), linfomas malignos (3 casos), adenocarcinoma de corteza suprarrenal (1 caso), neoplasia de próstata infiltrando vejiga (1 caso). En 5 pacientes (25 %) la información de este proceder no fue útil para el diagnóstico.

Mediante el ultrasonido de ganglios periféricos se identificaron, en 2 pacientes, adenopatías en región cervical, en ambos casos el examen físico era negativo y no había pistas clínicas relevantes. La realización de BAAF guiada por ultrasonido estableció el diagnóstico.

El ecocardiograma transtorácico se realizó a 4 pacientes, constituyó una ayuda diagnóstica en los 2 casos con afectación pericárdica por tuberculosis pleuropericárdica. En 2 brindó información falsa en relación con la existencia de vegetaciones.

### **Estudios histológicos**

Se realizó biopsia de médula ósea en 25 pacientes (62 %), en 4 (16 %) se logró un diagnóstico: carcinoma poco diferenciado de origen no precisado (1 caso), infiltración por adenocarcinoma (1 caso), síndrome mieloproliferativo crónico (1 caso), linfoma maligno (1 caso). De estos 25 pacientes, 17 (68 %) presentaban alguna manifestación clínica (adenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia) y/o alteración en los estudios hematológicos (hemoglobina inferior o igual a 90 g/L) o de imagenología (adenopatías profundas, hepatoesplenomegalia, nódulos hepatoesplénicos).

En 22 casos (55 %) se realizó biopsia hepática, en 3 (13 %) de ellos se estableció el diagnóstico definitivo: linfoma maligno (1 caso), hepatitis crónica (virus B) (2 casos). Hubo 4 pacientes (18 %) en los que el resultado de la biopsia hepática fue hepatitis crónica, lo que no se correspondió con la causa de FOD, los diagnósticos definitivos en estos casos fueron: poliarteritis nudosa (2 casos), neoplasia de colon (1 caso), poliangeítis microscópica (1 caso). En, prácticamente, la totalidad de los casos que se realizó biopsia hepática (90 %) había alteración de las pruebas funcionales hepáticas y 6 casos (27 %) tenían hepatomegalia al realizar el examen físico.

A través de la biopsia de ganglios periféricos se estableció el diagnóstico en 5 de 8 pacientes estudiados (62 %), en 3 fue a partir de exéresis ganglionar y en 2, mediante la BAAF. En 4 de los casos que la biopsia ganglionar resultó diagnóstica se detectó un linfoma maligno, en el otro caso se evidenció metástasis de un carcinoma pobremente diferenciado de alto grado de malignidad, posteriormente se determinó por biopsia bronquial que el tumor primitivo era un carcinoma indiferenciado de células grandes de pulmón. La región cervical constituyó el sitio del que se tomó biopsia con mayor frecuencia, y fue positiva en 4 de 6 pacientes. En ningún caso se realizó biopsia de adenopatías profundas.

La BAAF esplénica contribuyó al diagnóstico en 2 pacientes, en 1 se diagnosticó esplenitis granulomatosa crónica tuberculoide probablemente sarcoidótica, en otro se encontró tejido necrótico probablemente tumoral, después por biopsia se comprobó que correspondía a un linfoma no Hodgkin.

La BAAF hepática fue de ayuda diagnóstica en 2 casos, en 1 por ultrasonido y TAC se habían detectado múltiples nódulos hepáticos con la impresión diagnóstica de hepatocarcinoma multicéntrico, pero desde el punto de vista clínico se había considerado la posibilidad de abscesos hepáticos, la BAAF de uno de estos nódulos obtuvo material purulento. Finalmente, la paciente tenía abscesos hepáticos bacterianos. El diagnóstico en otro paciente fue pseudoquistes pancreáticos infestados y al realizar BAAF de la masa del páncreas se obtuvo material purulento.

Otros estudios de biopsia realizados fueron: biopsia de nervio sural en 1 caso y biopsia de músculo en otro, mediante las cuales se diagnosticaron 2 casos con poliarteritis nudosa. En un paciente se realizó biopsia de próstata y aunque fue negativa se interpretó que tenía una neoplasia de próstata por tener una biopsia de médula ósea con infiltración por un adenocarcinoma y un antígeno prostático específico muy elevado.

Se realizó laparotomía en 3 casos (7 %): en un paciente con esplenomegalia se realizó esplenectomía y biopsia hepática en cuña, se diagnosticó metaplasia mielóide agnógena, otro caso tenía una lesión nodular esplénica identificada por ultrasonido y TAC, con sospecha de lesión tumoral por BAAF, posterior a la esplenectomía se confirmó un linfoma no Hodgkin. El tercer paciente tenía lesiones nodulares hepáticas y esplénicas, y biopsia hepática sin diagnóstico, presentó una colecistitis aguda y durante la cirugía se realizó una biopsia hepática en cuña y se estableció el diagnóstico de linfoma no Hodgkin.

Durante el estudio de la FOD fallecieron 4 pacientes (10 %) en los que se determinó el diagnóstico en la necropsia, 3 de estos casos tenían una enfermedad neoplásica: 2 casos con linfoma maligno en estadio IV, 1 caso con adenocarcinoma de corteza suprarrenal. El cuarto paciente tenía abscesos hepáticos bacterianos.

## DISCUSIÓN

Se evaluaron 40 pacientes a partir de los 60 años de edad hospitalizados para el estudio de una FOD. El hecho de que el 40 % de los casos tuviera ingresos previos para el estudio de este síndrome, y que la mediana de duración de la fiebre fuera de 60 d, indica que la FOD en este grupo de edad constituye un reto diagnóstico. De forma similar, un reporte de FOD en ancianos señaló 46 % de ingresos previos.<sup>4</sup>

Prácticamente, en la totalidad de los casos (92 %) se determinó la causa de la FOD. Esto se corresponde con la afirmación de que en un alto porcentaje de los pacientes ancianos con FOD se puede establecer el diagnóstico etiológico.<sup>2,3</sup> En un estudio de *Knockaert* y otros se llegó al diagnóstico definitivo en el 87 % de los casos.<sup>4</sup>

Las neoplasias constituyeron la principal causa de FOD (42 %), seguidas de las infecciones (22 %) y las enfermedades inflamatorias no infecciosas (20 %). En un estudio previo realizado en este centro durante el período de 1988 a 1992, donde se evaluaron 105 pacientes hospitalizados por FOD, se detectaron las neoplasias (40 %) como la primera causa de FOD en población general.<sup>7</sup> *Iikuni Yayoi* y otros identificaron las neoplasias (29 %) como la primera causa de FOD en 31 pacientes de 65 o más años de edad.<sup>8</sup>

Otros estudios reportan las infecciones y las enfermedades inflamatorias no infecciosas (indistintamente) como las principales categorías diagnósticas de FOD en ancianos.<sup>3,4,9-11</sup>

Se evidenció un predominio de los linfomas malignos (64 %) en el grupo de las neoplasias. Esto se corresponde con lo señalado por *Esposito y Gleckman* que identificaron los linfomas malignos (57 %) como la neoplasia más frecuente en pacientes geriátricos con FOD.<sup>11</sup>

No hubo predominio de enfermedad infecciosa, aunque la tuberculosis se detectó en 2 pacientes (22 %). En uno de esos casos no se pudo aislar el bacilo tuberculoso y al considerar el deterioro clínico de la paciente, el antecedente de convivencia con personas con tuberculosis y la presencia de pleuropericarditis, se indicó tratamiento empírico y se obtuvo una respuesta favorable con desaparición de la fiebre y del resto de las manifestaciones clínicas. La tuberculosis es una de las enfermedades que es necesario pesquisar en ancianos con FOD, su frecuencia varía entre 20 y 50 % dentro de la categoría diagnóstica de infecciones, según diversos reportes.<sup>4,9,10</sup>

Aunque los ancianos pueden tener condiciones valvulares predisponentes para la endocarditis infecciosa, no se identificó ningún caso. De igual forma, en un reporte de 31 pacientes con FOD de 65 o más años de edad, solo se diagnosticó un caso con esta entidad.<sup>7</sup>

El 62 % de los pacientes con enfermedades inflamatorias no infecciosas tenía alguna variedad de vasculitis como causa de FOD. La vasculitis más frecuente fue la poliarteritis nudosa (3 casos) y solo un caso tuvo arteritis temporal, contrario a lo que señalan otros autores.<sup>4,11</sup>

Dentro de la categoría de misceláneas hubo 2 pacientes con aneurismas, uno localizado en arteria ilíaca izquierda que se fisuró y presentaba un hematoma retroperitoneal, el otro caso con un aneurisma disecante de aorta ascendente. Son conocidos los casos de hematomas como causa de FOD, bien sea a partir de hemorragias localizadas en el espacio retroperitoneal o dentro de la pared de una disección, lo que ocurrió en estos pacientes.<sup>12</sup>

No hay duda acerca del valor que tienen el interrogatorio y el examen físico en los pacientes con FOD.<sup>3,12,13</sup> Cuando se evaluaron las pistas clínicas, con frecuencia eran inespecíficas si se consideraban de forma aislada, y adquirirían utilidad al evaluarlas en conjunto. En el 75 % de los casos, las pistas clínicas aportaron información útil en el proceso diagnóstico de la FOD, y el 70 % de estos pacientes tenía más de una pista clínica útil.

La presencia de pistas clínicas no útiles (52 %) y la coexistencia de pistas clínicas útiles y de pistas clínicas no útiles (35 %), señalan la complejidad diagnóstica de la FOD en este grupo de pacientes.

Dos estudios de FOD en población adulta de cualquier edad, realizados por *De Kleijin y Bleeker-Rovers* y otros, reportaron la presencia de pistas diagnósticas (pistas clínicas y pistas aportadas por investigaciones indispensables) en una alta proporción de pacientes (97 y 100 %, respectivamente). Sin embargo, en estos 2 trabajos no hubo una contribución importante de las pistas diagnósticas, lo que se ha atribuido a la presencia de pistas clínicas falsas en un número importante de pacientes.<sup>14-16</sup>

Es conocida la asociación de los linfomas malignos con un ciclo febril recurrente.<sup>17</sup> De los 5 pacientes con fiebre recurrente, 3 tenían un linfoma maligno y de estos en 2 la variedad era enfermedad de Hodgkin.

Se ha señalado que los pacientes ancianos con FOD con frecuencia tienen anemia y eritrosedimentación acelerada.<sup>5</sup> En este estudio existieron estas alteraciones en el

82 y el 80 % de los casos, respectivamente. El 70 % tuvo alteración no específica de las pruebas de función hepática (ALAT, ASAT, GGT, FAL) y solo en 2 (5 %) se demostró la existencia de enfermedad hepática por biopsia. Esto coincide con lo reportado por *De Kleijin* y otros, donde la mitad de los casos presentaban alteraciones inespecíficas de las pruebas de función hepática y solo en 4 % se evidenció enfermedad hepática.<sup>15</sup>

La contribución al diagnóstico de los hemocultivos en solo el 6 % de los casos, fue similar a la encontrada en otro reporte de casos con FOD en general.<sup>15</sup> No hubo ningún caso de endocarditis infecciosa en este estudio.

Según algunos autores, la determinación del virus B de hepatitis debe hacerse en los ancianos con FOD, teniendo en cuenta su asociación con la poliarteritis nudosa, una entidad que no es tan rara en estos pacientes y que puede ser de difícil diagnóstico.<sup>9,18</sup> De los 3 casos que tuvieron poliarteritis nudosa, 2 tenían antígeno de superficie positivo.

Las serologías para citomegalovirus y Epstein-Barr virus carecen de valor cuando no hay manifestaciones clínicas o alteraciones de laboratorio (linfocitosis con linfocitos atípicos) que sugieran síndrome mononucleósico.<sup>13,18-20</sup> En ninguno de los casos con resultado falso positivo había elementos para sospechar este síndrome.

Los estudios inmunológicos en general tuvieron una pobre contribución al diagnóstico. En este sentido, el factor reumatoide y el ANA fueron falso positivos en 3 casos, cada uno de ellos. Se considera que las investigaciones inmunológicas tienen un rendimiento diagnóstico bajo en pacientes con FOD y son de poca ayuda en ausencia de pistas.<sup>15</sup>

Los 3 pacientes en los que el rayos X de tórax aportó información valiosa tenían pistas clínicas en relación con síntomas o signos respiratorios o referidos al tórax. Esto coincide con un estudio de FOD en población general realizado en 167 pacientes.<sup>15</sup> La tuberculosis se expresó desde el punto de vista radiológico a forma de derrame pleural y no de forma atípica. Se ha señalado que el derrame pleural puede ser la única manifestación de la tuberculosis en el anciano con FOD.<sup>3,21</sup>

La TAC de tórax es una investigación indispensable para evaluar el mediastino.<sup>18</sup> En este sentido, en 2 casos reveló información de ayuda diagnóstica al evidenciarse engrosamiento pericárdico en un caso y adenopatías mediastinales en otro.

Múltiples reportes reconocen que el US abdominal es una investigación de primera elección en los pacientes con FOD.<sup>15,18</sup> En el 25 % de los casos aportó información útil en relación con la etiología, esto incluyó enfermedades en las categorías de neoplasias, infecciones, y misceláneas. Un estudio en Egipto reportó una contribución al diagnóstico en 22 % de casos con FOD, estos eran en particular pacientes con una alta prevalencia de enfermedad hepatobiliar.<sup>22</sup>

Otras ventajas a señalar incluyen su bajo costo en comparación con otros estudios, mínimas molestias para el paciente y ausencia de emisión de radiaciones. Debe tenerse en cuenta que es una investigación cuyo resultado está influenciado por la experiencia del médico que lo realiza, y que en ocasiones es necesario repetirlo pues hay alteraciones que pueden no ser evidentes inicialmente.

La TAC de abdomen tuvo un rendimiento diagnóstico alto (35 %) y permitió identificar un proceso infeccioso y principalmente lesiones tumorales, para posterior realización de biopsia. Esto se corresponde con el alto rendimiento diagnóstico reportado de alrededor del 20 % para pacientes con FOD en general, y con la

utilidad señalada de este proceder para identificar linfomas y abscesos intraabdominales.<sup>23</sup> Había pistas clínicas en 5 de los 7 pacientes en que la TAC de abdomen fue útil.

Varios autores coinciden en que la TAC de abdomen es un medio diagnóstico que complementa la información aportada por el ultrasonido abdominal y en ocasiones brinda nueva información.<sup>15,18</sup>

El ultrasonido de ganglios periféricos fue de utilidad para detectar adenopatías periféricas que no eran evidentes al examen físico y para su posterior estudio por biopsia.<sup>15</sup>

En nuestro estudio, la biopsia de médula ósea se realizó en el 62 % de los pacientes. Aunque en el 72 % de estos había alteraciones clínicas, hematológicas y/o imagenológicas que justificaban su indicación, solo contribuyó al diagnóstico en el 16 %. Debemos considerar que se trata de una población específica de pacientes mayores de 60 años y por tanto deben indicarse con precaución los procedimientos invasivos.<sup>24</sup> La biopsia de médula ósea es una investigación que se realiza en los pacientes con FOD cuando se ha avanzado en su estudio y no se ha determinado la etiología.<sup>15,16</sup>

A pesar de que en diversos reportes se reconoce la utilidad de la biopsia de médula ósea para diagnosticar linfomas malignos como causa de FOD, y que en este estudio el 25 % de los pacientes tenían esta entidad, sólo en uno se arribó al diagnóstico por esta vía.<sup>12,15,25</sup>

El rendimiento diagnóstico de la biopsia hepática fue solo del 13 %. Además de esto, deben interpretarse con precaución sus resultados, en este sentido en 4 pacientes se estableció inicialmente el diagnóstico de hepatopatía crónica de acuerdo con la biopsia hepática, posteriormente se precisó que esta no era la causa de la FOD. La presencia de alteraciones en las pruebas funcionales hepáticas y/o de hepatomegalia al examen físico, no se relacionaron con un aumento en el rendimiento diagnóstico de este proceder, esto se corresponde con lo señalado por otros autores.<sup>15,23</sup> En pacientes con FOD en general se ha reportado un rendimiento diagnóstico entre 14 y 17 %<sup>23,24</sup> por lo que solo debe realizarse esta investigación en una etapa ulterior en el estudio de la FOD, cuando no se ha podido definir la etiología ni hay pistas que la sugieran.<sup>15,18</sup>

En más de la mitad de los casos (62 %) que se realizó estudio histológico de ganglios periféricos se pudo determinar el diagnóstico de la causa de FOD. No hay duda que cuando la FOD se acompaña de adenopatías debe realizarse biopsia de estas, por ello debe insistirse en la búsqueda de adenopatías periféricas y profundas.<sup>7</sup>

La BAAF debe realizarse siempre que haya alguna masa o evidencia de infiltración de algún órgano. Cuando se realiza guiada por estudios imagenológicos constituye un medio útil de diagnóstico que puede evitar otros procedimientos invasivos.<sup>18</sup> En este estudio, la BAAF contribuyó al diagnóstico de enfermedades en 3 de las categorías de FOD: neoplasias, infecciones y misceláneas.

En los 3 casos que se realizó laparotomía se estableció el diagnóstico definitivo de la causa de FOD. La laparotomía diagnóstica se emplea actualmente con poca frecuencia en el estudio de la FOD, sin embargo, en ocasiones es un proceder necesario cuando se basa en alteraciones previas detectadas por la clínica, estudios de imágenes y/o biopsia, como ocurrió en este estudio.<sup>18,26,27</sup>

La mortalidad hospitalaria durante este estudio fue del 10 % (4 casos), lo que se corresponde con el 12 % reportado por *Knockaert* y otros.<sup>4</sup> La mortalidad estuvo relacionada con la categoría de la enfermedad que causó la FOD. De los 4 pacientes que fallecieron, 3 tenían una enfermedad neoplásica avanzada.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: Report on 100 cases. *Medicine*. 1961;40:1-30.
2. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med*. 2003;253:1-15.
3. Tal S, Guller V, Gurevich A, Levi S. Fever of unknown origin in the elderly. *J Intern Med*. 2002;252:295-304.
4. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in the elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41:1187-92.
5. Woolery A, Franco FR. Fever of unknown origin. Keys to determining the etiology in older patients. *Geriatrics*. 2004;59:41-5.
6. Norman DC. Fever in the elderly. *Clin Infect Dis*. 2000;31:148-51.
7. Cruz Peña LA, Rodríguez Silva H, Pérez Caballero D. Fiebre de origen desconocido: Revisión de 105 pacientes. *Rev Cubana Med*. 1998;34(3):1-10.
8. Iikuni Y, Okada J, Kondo H, Kashiwazaki S. Current fever of unknown origin 1982-1992. *Intern Med*. 1994;33(2):67-73.
9. Barrier J, Schneebeli S, Peltier P, et al. Les fièvres prolonguées inexplicées chez les personnes âgées. *Concours Med*. 1982;104:4679-89.
10. Esposito AL, Gleckman RA. A diagnostic approach to the adult with fever of unknown origin. *Arch Intern Med*. 1979;139:575-79.
11. Esposito AL, Gleckman RA. Fever of unknown origin in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 1978;26(11):498-505.
12. Hirschmann JV. Fever of unknown origin in adults. *Clin Infect Dis*. 1997;24:291-302.
13. Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin: Diagnosis and follow up of 105 cases, 1970-1980. *Medicine*. 1982;61(5):269-92.
14. De Kleijn EMHA, Vandenbroucke JP, van der Meer JWM and The Netherlands FUO Study Group. Fever of unknown origin (FUO).I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. *Medicine*. 1997;76(6):392-400.

15. de Kleijin 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.
16. Bleeker-Rovers ChP, Vos FJ, de Kleijin EMHA, Mudde AH, Dofferhoff TSM, Richter C, et al. A prospective multicenter study on Fever of unknown origin. *Medicine*. 2007;86:26-38.
17. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Recurrent or episodic fever of unknown origin. Review of 45 cases and survey of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1993;72:184-96.
18. Knockaert DC. Diagnostic strategy for fever of unknown origin in the ultrasonography and computed tomography era. *Acta Clin Belg*. 1992;47(2):100-16.
19. Kirov SM, Marsden KA, Wongwanich S. Sero-epidemiological study of infectious mononucleosis in older patients. *J Clin Microbiol*. 1989;27:356-8.
20. Moerman J, Desmyter J, Knockaert D. Biologie en verloop van Epstein-Barr virus-infecties. *Tijdschrift Geneesk*. 1987;43:363-71.
21. Korzeniewska-Kosela M, Krysl J, Muller N, Black W, Allen E, FitzGerald JM. Tuberculosis in young adults and the elderly. *Chest*. 1994;106:28-32.
22. Salama HM, Abdel-Wahab MF, Fard Z. Hepatobiliary disorders presenting as fever of unknown origin in Cairo, Egypt: the role of diagnostic ultrasonography. *J Trop Med Hyg*. 1988;91:147-9.
23. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med*. 2003;163:545-51.
24. Nolan SM, Fitzgerald FT. Fever of unknown origin. The general internist's approach. *Postgrad Med*. 1987;81(5):190-205.
25. Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997;350:575-80.
26. Ozaras R, Celik AD, Zengin K, Mert A, Ozturkk R, Cicek Y, et al. Is laparotomy necessary in the diagnosis of fever of unknown origin? *Acta Chir Bel*. 2005;105(1):89-92.
27. Takahashi T, Herrera MF, Onuma L, Calva JJ, Sanchez-Mejorada G, Hurtado R, et al. Diagnostic laparotomy in fever of unknown origin. *Rev Invest Clin*. 1991;43(1):25-30.

Recibido: 6 de enero de 2009.  
Aprobado: 21 de abril de 2009.

Dr. *Victor Roca Campañá*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras",  
Servicio de Medicina Interna. San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués  
González, Centro Habana, Ciudad de la Habana, Cuba.

Correo electrónico: [victor.roca@infomed.sld.cu](mailto:victor.roca@infomed.sld.cu)