

## **Experiencia de 25 años con la fiebre de origen desconocido en el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras"**

### **Twenty-five years experience with fever of unknown origin at "Hermanos Ameijeiras" Surgical Clinical Hospital**

**Héctor M. Rodríguez Silva, Víctor Roca Campaña, Karen Valdés, Manuel Delfín Pérez Caballero**

Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

---

## **INTRODUCCIÓN**

La fiebre de origen desconocido (FOD) constituye uno de los problemas más complejos y difíciles con que se enfrenta el clínico en su práctica diaria. En la mayoría de los casos no se trata de una enfermedad exótica o rara, sino de enfermedades comunes y frecuentes que por determinadas condiciones, no bien conocidas, se expresan en forma predominante como una fiebre prolongada. Puede ser causada por más de 200 enfermedades y día a día se añaden nuevas entidades nosológicas a esta larga lista, y lograr su diagnóstico se convierte en un gran dilema e incertidumbre para el médico y motivo de preocupación y ansiedad para el paciente y familiares.

En el año 1930, *Alt* y *Baker* publican por primera vez un artículo donde se presenta un grupo de pacientes hospitalizados con fiebre prolongada como manifestación clínica fundamental entre los años 1913 y 1930 en los que no se conocía la causa después de egresados; en este artículo los autores no delimitaron el tiempo necesario para considerar un caso como FOD ni clasificación por grupos de enfermedades.<sup>1</sup> A lo largo de la década de 1950 los clínicos continuaron describiendo pacientes con fiebre prolongada sin explicación, pero estas series eran retrospectivas y diferían en los criterios de definición, además de que no

incluían una evaluación uniforme de estos pacientes: en la mayoría de los casos no se conocía la causa de la fiebre. Entre los pacientes que se identificó la etiología, las más frecuentes eran las infecciones, en especial la tuberculosis, además de sífilis, brucelosis y endocarditis.<sup>2</sup>

Entre 1952 y 1957, *Peterdorsf* y *Besson* realizaron un estudio prospectivo de 100 casos y en el año 1961 publicaron su experiencia y definieron por primera vez los criterios de FOD: fiebre mayor de 38,3 °C en varias ocasiones, que se prolonga por más de 3 semanas y cuya causa se mantiene incierta después de permanecer una semana en un centro hospitalario. En esta publicación se propone crear 4 grupos principales de enfermedades causantes de FOD: enfermedades infecciosas, tumorales, colágenas/vasculitis y misceláneas. El grupo más frecuente en esta publicación fue el de las enfermedades infecciosas, seguido por las neoplasias, colágenas/vasculitis y misceláneas.<sup>3</sup>

En el año 1991, *Durack* y *Street* añadieron a la forma clásica de *Peterdorsf* 3 nuevos tipos de FOD: nosocomial, FOD en pacientes neutropénicos y FOD asociada al VIH-SIDA. En esta propuesta se reduce el tiempo a 3 días para considerarlo como una FOD y resulta de utilidad en pacientes ingresados en unidades de atención al grave, por lo general inmunocomprometidos, que necesitan de una acción terapéutica rápida.<sup>4</sup>

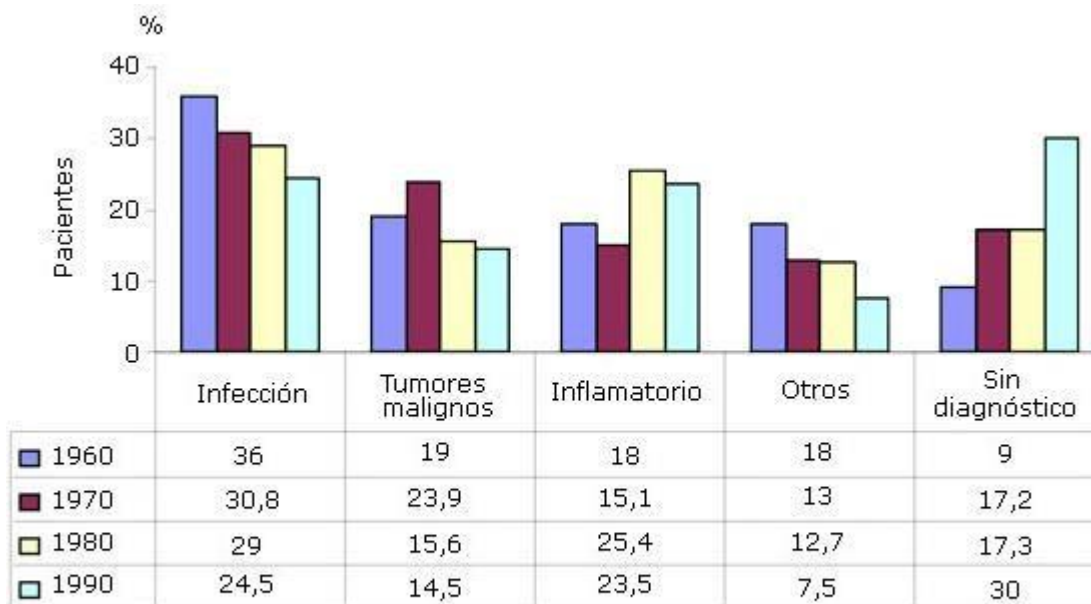
En la década de 1970-80 *Larson*, *Featherstone* y *Peterdorsf* publican una serie de 105 casos que cambian la frecuencia de grupos establecidos, el cual mostró que si bien inicialmente la primera causa de FOD eran las enfermedades infecciosas, con el paso del tiempo estas disminuyeron para ocupar el primer escaño las enfermedades neoplásicas con el 38 % del total de casos.<sup>5</sup> En este período, particularmente en la década del 70, llamó la atención que la primera causa infecciosa de FOD fue la tuberculosis. Sin embargo, con el transcurrir de los años la incidencia de esta enfermedad disminuyó notablemente y cedió su lugar a la endocarditis infecciosa, lo cual está en relación con el desarrollo de fármacos antituberculosos. En esta publicación los estudios imagenológicos tuvieron gran importancia, pues orientaron el curso que debían seguir las investigaciones ante el hallazgo de determinadas alteraciones como visceromegalias, abscesos, adenopatías profundas, imágenes tumorales, entre otras. Además, en muchos casos permiten realizar procedimientos invasivos dirigidos bajo control ultrasonográfico.

A partir de ese momento se han publicado diversas series de casos con FOD en diferentes áreas geográficas de acuerdo a los criterios establecidos por *Petersdorf* y *Beeson*, lo que ha permitido un sistema de clasificación uniforme en lo referente a los grupos de enfermedades que pueden causar FOD, así como establecer comparaciones entre los diferentes reportes de casos en relación a la variación en la incidencia de estos grupos.<sup>6-8</sup>

En 1997, *De kleijn* publica un estudio multicéntrico desde 1992-94 donde recopila 167 pacientes inmunocompetentes agrupados en la forma siguiente: enfermedades infecciosas 43 casos (25,7 %), neoplasias 21 (12,6 %) y EINI 40 (24 %) y propone sustituir el nombre de colágenas-vasculitis por el de enfermedades inflamatorias no infecciosas (EINI). Llama la atención en esta publicación que 50 casos (29,9 %) permanecieron sin diagnóstico.<sup>9</sup>

*Mourad* y *Palda*, en el 2003, realizaron una revisión sistemática recogida de la base de datos Medline de reporte de casos desde el año 1966 hasta el 2000. Esta

amplia información evidencia una disminución de las infecciones y los tumores y aumentó el grupo de EINI y los casos sin diagnósticos<sup>10</sup> (Fig.).



**Fig.** Disminución de infecciones y tumores. Aumento del grupo de EINI y de casos sin diagnóstico.

Resulta significativo en estas últimas publicaciones que el número de casos sin diagnóstico va en aumento. Aparentemente existe un contraste entre el desarrollo tecnológico ocurrido en los últimos años facilitador del diagnóstico y el aumento de casos que carecen de este durante meses. El aparente aumento de casos sin diagnóstico en realidad se debe a que otras variedades como los tumores y las infecciones son detectadas tempranamente a consecuencia del enorme desarrollo de la tecnología moderna.

En el año 2000 *Gaeta*<sup>11</sup> realiza una revisión sistemática de la literatura desde 1995 hasta el 2004, donde revisa 514 artículos y recopila 548 pacientes que reunían los criterios clásicos de *Peterdorsf*.<sup>7</sup> En esta publicación las categorías más frecuentes fueron:

Infecciones \_\_\_\_\_ 36,6 %

EINI \_\_\_\_\_ 15,9 %

Neoplasias \_\_\_\_\_ 11,2 %

Sin diagnóstico \_\_\_\_\_ 25 %

*Bleeker* en el año 2007 publica un estudio prospectivo de 73 pacientes de los cuales el 51 % permanecieron sin diagnóstico.<sup>12</sup>

## EXPERIENCIA DEL HOSPITAL CLÍNICO QUIRÚRGICO "HERMANOS AMEIJERAS"

El inicio de conocimientos de este complejo síndrome por parte de los internistas se produce en el año 1993 cuando los doctores *Pérez Caballero* y *Rodríguez Silva* publican por primera vez un artículo sobre FOD en la Revista Cubana de Medicina.<sup>13</sup> En este trabajo se realizó una revisión de la literatura desde la primera publicación por *Alt* y *Baker* en 1930.<sup>1</sup> Revisada la literatura cubana todo hace indicar que esta fue la primera publicación realizada en Cuba.

Posteriormente, en 1995 se publica un segundo trabajo de reporte de casos en la Revista Cubana de Medicina que recopiló 105 casos entre los años 1988 y 1992 en el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras".<sup>14</sup> La clasificación por grupo de enfermedades siguió la propuesta por *Peterdorsf* y *Besson*<sup>2</sup> donde predominaron las causas infecciosas (40 %), seguidas por neoplasias (31 %), conectivopatías (17 %), Miscelánias ((8,57 %) y sin diagnóstico 5,7 %).

Dentro del grupo de las neoplasias los linfomas ocuparon el primer lugar, en las infecciosas la tuberculosis y la endocarditis fueron las más frecuentes, en el grupo de las colágenas/vasculitis predominaron la artritis reumatoide y la enfermedad de Still del adulto, en las misceláneas llamó la atención la presencia de 7 casos con granulomatosis hepática. Estos resultados coinciden con lo reportado por la Universidad Médica de Carolina del Sur en 1981: neoplasias 43,8 %, infecciones 26,2 %, conectivopatías 13,1 %, misceláneas 9,6 % y sin diagnóstico 7,3 %.<sup>15</sup>

A partir del año 2004, se creó en el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" una comisión para crear protocolos de actuación asistencial en aquellas enfermedades que requerían, por su frecuencia e importancia, establecer guías de diagnóstico y tratamiento, que fueran aplicadas uniformemente en todas las especialidades. Después de un arduo trabajo se pudo concluir el primer *Manual de diagnóstico y tratamiento*, este manual se actualizó cada 2 años y en la actualidad se está confeccionando la VI edición.

En estos manuales quedó incluido el protocolo de FOD para aplicar uniformemente el diagnóstico y tratamiento de este complejo síndrome (Manual de prácticas médicas I, II, III, IV y V ediciones). La confección de una base de datos facilitó la publicación de múltiples artículos en revistas y libros, así como conferencias en congresos nacionales e internacionales y se concluyó una tesis de doctorado en ciencias médicas.

### Publicaciones

#### *Algoritmo diagnóstico*

Los algoritmos reportados son comunes en la literatura, pero muchos de ellos están cargados de múltiples investigaciones complementarias que en su mayoría resultan innecesarias.<sup>16-18</sup>

No obstante, la construcción y divulgación de un algoritmo diagnóstico en la FOD representa una manera práctica de organizar la información de los resultados en relación con la importancia de los aspectos clínicos y de las investigaciones, lo que puede ser una buena manera de transmitir a otros médicos e investigadores la experiencia alcanzada por los especialistas que se han dedicado a la atención de estos pacientes.

A pesar de los resultados en estas publicaciones y después de haber tratado más de 150 casos en los últimos 8 años se decidió elaborar un algoritmo que sirviera de guía diagnóstica en tan complejo problema. Resulta imposible poder abarcar en un algoritmo todas aquellas enfermedades capaces de manifestarse por una FOD no obstante, en la práctica se pudo llegar al diagnóstico etiológico en un aproximado de 80 a 90 % de los casos.<sup>19</sup>

En el año 2006 se publica un trabajo titulado: *Fiebre de origen desconocido. Dilema diagnóstico*. En él se abordaron distintos aspectos de la FOD: su evolución histórica, su complejidad, los cambios introducidos y nuevos enfoques. De acuerdo al desarrollo tecnológico de los últimos años se aprecia una disminución de las enfermedades infecciosas, las neoplasias aumentaron en la década del 90, pero posteriormente han disminuido y han aumentado las EINI y el grupo de las enfermedades que permanecen sin diagnóstico.<sup>20</sup>

En el año 2007 el grupo de trabajo que aplica el protocolo de FOD publica en la Revista Anales de Medicina Interna (Madrid) un trabajo titulado: *Fiebre de origen desconocido. Forma de presentación de los linfomas malignos*. En este trabajo fueron estudiados 18 pacientes, 8 con la variedad de linfoma de Hodgkin; en 2 casos se confirmó el diagnóstico pero no se pudo clasificar la variedad, en su mayoría (55 %) se encontraban en estadio IV. La pérdida de peso y las adenopatías periféricas fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes. El ultrasonido abdominal, la biopsia de adenopatías y de la médula ósea fueron los procedimientos de mayor utilidad diagnóstica.<sup>21</sup>

En el año 2009 se publica un nuevo trabajo que recopiló 40 pacientes de 60 años o más desde el año 2000-2007 que reunían los criterios clásicos de FOD. El interés de una publicación de casos en estos pacientes radica en que la FOD a esta edad es un problema diagnóstico complejo que requiere un enfoque particular. La mediana de duración de la fiebre al momento del ingreso fue de 60 días y el 40 % de los pacientes procedían de otros centros hospitalarios.<sup>22</sup>

Otras publicaciones de casos aislados: *Metaplasia mieloide agnogénica expresada como fiebre de origen desconocido*,<sup>23</sup> *Tuberculosis ganglionar a forma de fiebre de origen desconocido: a propósito de un caso*,<sup>24</sup> *Cáncer de colon: una causa infrecuente de fiebre de origen desconocido*,<sup>25</sup> *Arteritis de Takayasu y fiebre de origen desconocido*,<sup>26</sup> *Fiebre de origen desconocido: Forma de la poliarteritis nodosa con hepatitis crónica a virus B*.<sup>27</sup>

Otro trabajo de significativo valor científico lo constituye la tesis del Dr. Víctor Roca para alcanzar el Doctorado en Ciencias Médicas en 2013, titulado: *Caracterización y evaluación diagnóstica del síndrome de fiebre de origen desconocido*, calificado con la máxima evaluación y recomendado para su publicación. Esta tesis recopiló 133 casos acumulados desde el año 2000 hasta 2009.<sup>28</sup>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Alt HL, Barker MH. Fever of unknown origin. JAMA 1930;94:1457-61.

2. Keefer CS, Leard SF. Prolonged and perplexing fevers. Boston: Little Brown; 1955.
3. Petersdorf RG, Besson DB. Fever of Unexplained Origin: Report on 100 cases. *Medicine*. 1961;40:1-30.
4. Durack DT, Street AC. Fever unknown origin-reexamined and redefined-curr *Clin Top Infect. Dis*. 1991;11:35-5.
5. Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of indeterminate origin: diagnosis and follow-up of 105 cases 1070-1980. *Medicine (Baltimore)*. 1982;61:269-92.
6. Barbado FK, Vazquez JJ, Peña JM, Arnalich F, Ortíz-Vázquez J. Pyrexia of unknown origin: changing spectrum of diseases in two consecutive series. *Posgrad Med J*. 1992;68:884-7.
7. Knockaert DC, Vannense LJ, Vannense SB, Bobbaers HJ. Fever unknown origin in the 1980s. *Arch Intern Med*. 1992;152:51-4.
8. Kazanjian PH. Fever of unknown origin: review of 86 patients treated in community hospitals. *Clin Infect Dis*. 1992;15:968-7.
9. de Kleijn EM, Van den broucke JP, Van der Meer. Fever unknown origin (FUP). A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUP Study Group; 1997.
10. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med*. 2003;163(5):545-51.
11. Gaeta GB, Fusco FM, Nardiello S. Fever unknown origin: a systematic review of the literature for 1995-2004. *Nuc Med Commun*. 2006;27(3):205-11.
12. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86:26-38.
13. Pérez Caballero MD, Rodríguez Silva H. Temas Actualizados. Fiebre de origen desconocido. *Rev Cubana Med*. 1992;31(12):120-30.
14. Cruz Peña LA, Rodríguez Silva H, Pérez Caballero MD. Fiebre de origen desconocido: revisión de 105 casos. *Rev Cubana Med*. 1995 [citado 26 de septiembre de 2017];34(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003475231995000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475231995000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
15. Johe JF, Holley HP. Fever unknown origin indeterminate. *Trib Med*. 1981;99:15.
16. Arnow PM, Fpaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet*. 1997;350:575-80.
17. Espósito AL, Gleckman RA. A diagnosis approach to the adult with fever of unknown origin arch. *Int Med*. 1979;139:575-9.
18. Vickery DM, Quinnell Rk. Fever of unknown origin. An algoritmo approach. *Jama*. 1997;238(20):2183-8.
19. Rodríguez Silva H, Roca Campaña V. Fiebre de Origen Desconocido. Algoritmo diagnóstico. *Rev Cubana Med*. 2003 [citado 26 de septiembre de 2017];42(4).

Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003475232003000400011&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475232003000400011&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

20. Rodríguez Silva H, Roca Campaña V. Dilema Diagnóstico. Rev Cubana Med. 2006 [citado 26 de septiembre de 2017];45(4). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003475232006000400008&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475232006000400008&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
21. Roca Campaña V, Rodríguez Silva H. Fiebre de origen desconocido. Forma de presentación de los linfomas malignos Ann Med Interna. (Madrid). 2007;(24):11.
22. Campaña 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 [citado 26 de septiembre de 2017];48(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S00347523200900010004&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S00347523200900010004&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
23. Fernández Arias MA, Rodríguez Silva H, Buchaca Faxas E, Macha Puerto I. Metaplasia mieloide agnogénica expresada como fiebre de origen desconocido. Rev Cubana Med. 2004 [citado 26 de septiembre de 2017];43(5-6). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003475232004000500011&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475232004000500011&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
24. Fernández Arias M, Vázquez Vigoa A, Sanchez Ruiz J, Pérez Suárez. Tuberculosis ganglionar a forma de fiebre de origen desconocido: a propósito de un caso. Rev Cubana Med. 2007 [citado 26 de septiembre de 2017];(46):4. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol46\\_4\\_07/med10407.html](http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol46_4_07/med10407.html)
25. Cand Huerta C, Calderín Bouza R, Suárez Navarro E, Rodríguez Silva H. Cáncer de colon: una causa infrecuente de fiebre de origen desconocido. Rev Cubana Med. 2008 [citado 26 de septiembre de 2017];47(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003475232008000200010&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475232008000200010&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
26. Roca Campaña V, Senra Armas L, Rodríguez Silva H. Arteritis de Takayasu y fiebre de origen desconocido. Rev Cubana Med. 2010 [citado 26 de septiembre de 2017];49(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003475232010000100009&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475232010000100009&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
27. Martínez Fernández L, Vázquez Vigoa A, Roselló Azcanio Y, Sánchez Ruiz J, Díaz Torres H, Fiterre Lancís I. Fiebre de origen desconocido: Forma de la poliarteritis nodosa con hepatitis crónica a virus B. Rev Cubana Med. 2007 [citado 26 de septiembre de 2017];46(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003475232007000300011&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475232007000300011&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

28. Pérez Caballero MD, Rodríguez Silva H. La fiebre de origen desconocido. ¿Puede ser una urgencia médica? En: Dr. Guarocuya Batista del Villar (Editor). Urgencias Médicas 5ta Edición. República Dominicana: Editora Búho; 2004. Tomo II. p. 997-1006.

Recibido: 19 de enero de 2018.

Aprobado: 18 de febrero de 2018.

*Manuel Delfín Pérez Caballero.* Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras".  
La Habana, Cuba.

Correo electrónico: [pcaballero@hha.sld.cu](mailto:pcaballero@hha.sld.cu)