

## FIEBRE: PROBLEMA PERMANENTE

Dr. CARLOS ARROBA O., Dr. FABIAN ESPINOSA R., Dr. RENE ROSERO M.

*Departamento de Medicina Interna, Hospital Eugenio Espejo, Quito*

*Sir William Osler mantenía que la Fiebre: "Fue el más grande y terrible enemigo de la Humanidad, pero ahora vemos que la fiebre es un pobre sinónimo de enfermedad. Enfermedad es el enemigo; la fiebre cada vez más parece ser un aliado". (10)*

### RESUMEN

A pesar de los grandes avances logrados en Medicina, la evaluación diagnóstica de los pacientes con FOD permanece siendo un reto y un problema interesante para el Médico precavido. Un enfoque lógico y disciplinado podría parecer demasiado lento e indirecto en cualquier caso individual, pero a la larga, es el mejor método. La causa de FOD puede ser identificada en la mayoría, pero no en todos los casos. En los pacientes con historia de fiebre prolongada (más de 2 años) y origen no aparente, la causa no es generalmente detectada con las técnicas corrientes disponibles.

Las pruebas terapéuticas nunca deben sustituir a la investigación completa de FOD; además, es necesario señalar que en algunas ocasiones, las lesiones responsables de la temperatura elevada no se han desarrollado lo suficiente para ser detectadas.

Muchos pacientes son clasificados de FOD, porque los Médicos pasan por alto, ignoran o descartan una pista obvia; esto se debe simplemente a que el Médico, siendo humano, está muy lejos de ser perfecto. Ni los algoritmos ni las computadoras son útiles para revertir esta tendencia, más aun, la nueva tecnología no es lo suficientemente sofisticada para escoger las causas de fiebre en un determinado paciente, quien a menudo se presenta de una manera atípica. Para disminuir este error humano, los clínicos tienen que trabajar árduo. Esto requiere repetidas historias clínicas y exámenes físicos, revisiones frecuentes de planes y cuadros esperando lograr una pista que no ha sido apreciada, una discusión extensa del problema con colegas; y por último, pero no menos importante, una contemplación serena del enigma clínico. Esto no significa necesariamente una nueva acumulación de exámenes, algunos posiblemente dolorosos y muy costosos, o suministrar más drogas al paciente, o en ausencia de datos que corroboren el diagnóstico y como último recurso, someter al paciente a una laparotomía exploradora. Los Médicos que cuidan de pacientes con FOD necesitan observarlos, conversar y pensar en ellos. No hay sustituto para estos simples principios clínicos.

### DEFINICION

La fiebre es una elevación de la temperatura sobre los límites normales de variación diaria. Es reconocida como respuesta a un proceso patológico, y por lo tanto, la medida de la tem-

peratura corporal es uno de los más frecuentes procedimientos clínicos cuando se sospecha enfermedad; es importante señalar que la termoregulación es todavía funcional durante la fiebre, pero los mecanismos de producción o pérdida de calor se hallan activados. En la Hipertermia

la temperatura corporal está sobre el rango normal debido a una falla de alguno de los componentes del sistema de termoregulación, o es simplemente elevada debido a una larga producción de calor, como en el ejercicio físico vigoroso. Hablando fisiológicamente, la fiebre resulta de algún disturbio en la actividad reguladora hipotalámica llevando a un aumento del "set-point" térmico. La fiebre es definida clínicamente como cualquier temperatura sobre los 37.8°C cuando se mide oralmente; o sobre 38.4°C cuando se mide rectalmente, (1, 2, 3, 4, 5). En clínica el término Hipertermia es usualmente restringido a aquellas situaciones en las cuales la temperatura corporal excede los límites ordinariamente obtenidos en la fiebre (40°C). El término *Pirexia*, largamente utilizado en la literatura británica, se usa para indicar elevación de la temperatura no resultante de infección (2).

En la Fiebre Intermitente, la temperatura baja a límites normales y se eleva nuevamente cada día; cuando la variación entre el pico y el nadir es muy amplia, la fiebre es llamada Hética o Séptica y es característica de infecciones piógenas, particularmente abscesos, linfomas o tuberculosis miliar y a menudo asociada con escalofrío y sudoración. Es Fiebre Remitente cuando la temperatura baja cada día pero no hasta límites normales, la mayoría de las fiebres son de este tipo y no son características de ningún proceso patológico en particular. La Fiebre Sostenida o Mantenido, se caracteriza por una persistente elevación sin variación diurna significativa, así se observa en la Fiebre Tifoidea y Tifus no tratados. En la Fiebre Recidivante, se caracterizan cortos períodos febriles que ocurren entre uno o varios días de temperatura normal, como se observa en la Malaria, en pocos casos de enfermedad de Hodgkin (Pel-Ebstein) (2,6).

## HISTORIA

Al inicio de la Historia se consideró la Fiebre como una enfermedad independiente; y así se describe en la Nosología de Hipócrates, Celso, Sydenham, Linneo, Sauvage y McBride.

Cullen (1769), definió la *Pirexia* como una de las cuatro clases de enfermedad y la subdividió a su vez en: *Exanthemata*, *Phlegmasiae*, *Hemorrhagiae*, *Profluvia* y *Febres*. En otros estudios, se distinguían entre cientos de fiebres y se formularon descripciones basadas en criterios tan dispares como la Geografía, la Socioeconomía y la Morfología. En 1868, cuando Wunderlich introdujo el concepto de la Termometría Clínica, la fiebre dejó de considerarse una enfermedad por sí misma y se convirtió en un signo clínico (7). En 1875, Von Liebermeister observó que la temperatura interna del cuerpo, parece ser regulada en un nuevo nivel alto durante la fiebre (2). El Dr. A. Gubler, en 1878, en sus lecciones de Terapéutica decía: "la fiebre es esencialmente una inflamación generalizada en el primer grado; es decir, una excitación vascular con exaltación de todos los actos que se realizan en la red capilar sanguínea; de esto depende, la calorificación exagerada".

Aunque la fiebre, a menudo, fue asociada clínicamente con inflamación, el más antiguo experimento para probar esta relación fue realizado por Billroth y sus pupilos hace cerca de cien años; el posible rol de Lipopolisacáridos Pirogénicos (más tarde conocidos como "Endotoxinas") de bacterias gran-negativas fue desconocido en este tiempo.

La primera evidencia de que las células humanas producen Pirogenos Endógenos, fue obtenida por un grupo de investigadores trabajando en el Laboratorio de Sir George Pickering.

En 1943, Menkin reintroduce la hipótesis de que la fiebre resulta de productos de las células del huésped, estos estudios culminan en la cristalización de una substancia, "Pirexin". En 1948, Beeson reporta que la substancia inductora de fiebre podría ser extraída de Granulocitos, este descubrimiento provee la primera evidencia concluyente de que las células del huésped contienen un agente pirogénico. Bannet y Beeson explicaron este inicial resumen en dos cartas en 1953 (8).

## FISIOLOGIA

La regulación de la temperatura corporal

se mantiene gracias a un fino balance entre la producción y pérdida de calor; para mantener bastante constante la temperatura corporal ( $37 - 37.2^{\circ}\text{C}$ ), cualquier aumento o disminución de estos elementos es prontamente compensado por un aumento o disminución del otro, este proceso fisiológico involucra transferencia física y química de calor. La operación de estos mecanismos es integrada en varios niveles en el Sistema Nervioso Central.

El origen principal del calor es la oxidación de los alimentos dentro de las células del cuerpo. La contribución de varios Sistemas Orgánicos para la total producción de calor, varía grandemente de acuerdo a las circunstancias. Durante el reposo, las proporciones son aproximadamente como siguen: respiración y circulación, un décimo; metabolismo cerebral y muscular, dos décimos cada uno; vísceras abdominales (principalmente hígado), un medio. Durante el trabajo físico se genera mucho calor adicional en los músculos. La producción de calor en el Sistema Muscular es de especial importancia en la regulación de la temperatura, porque se adapta para el mantenimiento de la temperatura corporal uniforme.

La producción normal de calor en un hombre en reposo es de 80 kcal. por hora; durante el ejercicio este grado aumenta enormemente, así es como un atleta puede producir tanto como 1.000 kcal./hora por cortos períodos de tiempo. El Sistema Muscular juega un papel vital en la termorregulación en el frío por activación de la mayoría de las masas musculares; con el temblor es posible aumentar la producción de la temperatura corporal, cuatro a cinco veces.

El cuerpo disipa el calor desde su superficie, por tres métodos mayores: Radiación, Convección y Evaporación. La Radiación es el proceso por el cual, la energía es transferida de objetos calientes a fríos por medio de ondas electromagnéticas; bajo circunstancias normales en un medio ambiente confortable, cerca del 60% del calor del cuerpo es eliminado por esta vía. La Convección es el método mediante el cual, el calor se pierde al aire circulante desde la su-

perficie corporal; del 12 al 15% del total del calor se pierde por esta vía. La Evaporación es el proceso por el cual, el agua cambia de estado líquido a gaseoso, el agua se evapora continuamente de la piel aún en ausencia del sudor, la Evaporación también ocurre en el Sistema Respiratorio y, en circunstancias normales, del 20 al 27% del total del calor se pierde de esta manera. En un medio ambiente cálido, donde la radiación y la convección son menos eficientes, la pérdida de calor por Evaporación aumenta grandemente por el sudor. Durante el ejercicio, cuando la producción de calor se incrementa, la sudoración aumenta y la pérdida de calor por Evaporación puede alcanzar sobre las 900 kcal./hora (1.5 litro/hora de sudor).

Los cambios en la temperatura ambiental ejercen su influencia a través de la superficie corporal y alteran la proporción en la cual el calor sale del cuerpo; así, en el frío, la pérdida de calor es aumentada y la temperatura central tiende a caer. Contrariamente, en el clima cálido, la pérdida de calor es disminuida y la temperatura central sube. Por otro lado, durante el ejercicio por el calor producido en el cuerpo, en los músculos, a menos que sea sentido y eliminado, sobreviene la Hipertermia. Para que el calor sea eliminado de la superficie es esencial que el calor producido durante el ejercicio sea rápidamente llevado por la circulación a la piel, para ser eliminado por Radiación, Convección y Evaporación; la Vasodilatación Periférica logra esta meta por un aumento de flujo sanguíneo a la piel. Contrariamente, en el medio ambiente frío, la Vasocontracción Periférica ejerce la función opuesta de reducir el flujo de calor del cuerpo y mantener la temperatura central.

Es obvio que se requieran termorreceptores para captar los cambios de temperatura corporal, no un simple grupo de receptores en la piel o en la profundidad del cuerpo satisfacerían estas necesidades, para efectuar una adecuada detección y regulación. Los receptores de la piel ideales para sentir los cambios en el medio ambiente, no sirven adecuadamente durante el ejercicio; así es como, la temperatura interna

ascendería a niveles altamente intolerables antes de que los receptores de la piel detecten el exceso de calor; por otro lado, los termorreceptores internos son ideales para sentir la temperatura central y serían inadecuados para receptor los cambios en la temperatura ambiental. Los receptores periféricos caen dentro de dos categorías: receptores de calor y receptores de frío. La temperatura central puede también ser sentida por termorreceptores existentes en el cerebro, en los cordones espinales, en vísceras y, talvez, en los vasos sanguíneos y en los músculos (2,8). Mientras la información térmica es sentida y puede ser integrada en varios niveles en el Sistema Nervioso Central, el Hipotálamo juega el mayor papel en detectar los cambios de la temperatura corporal y en iniciar la apropiada respuesta termoreguladora. La manera exacta por la que el Hipotálamo recibe y transmite información necesaria para regular la temperatura corporal, dentro de estrechos límites aceptados normalmente, permanece incierta. Se ha postulado que hay dos centros anatómicos distintos en el Hipotálamo: un área anterior que inicia respuestas, guiando a la disminución de la temperatura corporal (vasodilatación, sudoración y, en animales jadeo); y una sección posterior que produce mecanismos que generan y conservan el calor corporal (vasoconstricción y temblor). Aunque la temperatura elevada de la sangre, perfundiendo el Hipotálamo, aparentemente es el factor más importante en iniciar la pérdida de calor (vía vasodilatación, sudoración y jadeo), el estímulo térmico primario que inicia la conservación de calor, vía vasoconstricción y aumento de la producción de calor, vía temblor, es todavía discutida. Sin embargo, hay estudios que indican que esta hipótesis de "dos centros" es una super-simplificación; las porciones anterior y posterior del Hipotálamo tiene abundantes conexiones neurales recíprocas. Experimentos de Ranson y Maogun, han demostrado la habilidad del área hipotalámica anterior, para sentir su temperatura local e iniciar respuestas termoreguladoras coordinadas con calor o frío. Estudios Neurofisiológicos subsecuentes, han muestra-

do la presencia de dos tipos de células en esta área: una que aumenta la proporción de descarga, en respuesta a calor local; y la otra que actúa similarmente con enfriamiento; se ha postulado que estas células tienen una función termoreceptora y proporcionan la termosensibilidad local al Hipotálamo anterior.

Como cualquier Sistema de Regulación, el Sistema Termoregulatorio, exhibe características de "feedback" negativo, esto es particularmente verdad con los termorreceptores centrales. Así en el frío, la inmediata caída de la temperatura de la piel, inicia vasoconstricción y temblor, el cual "anticipa" el aumento de pérdida de calor del cuerpo en este ambiente y asegura que la temperatura central permanecerá inalterada. Evidentemente, la temperatura de la piel no es regulada y, la disminución de la temperatura en el frío, proporciona la guía para la producción de calor. Contrariamente, en climas cálidos, la temperatura elevada de la piel inicia vasodilatación y sudoración; sin embargo, la temperatura central ejerce un efecto más fuerte en la sudoración que la piel: un aumento de la temperatura central de 1°C, es equivalente a cerca de 10°C de aumento en la temperatura de la piel, en términos de proporción de producción de sudor. Así, receptores periféricos y centrales están integrados de una manera que proporcionan al cuerpo prontas y apropiadas respuestas termoreguladoras, así es como la temperatura central puede mantenerse en los límites relativamente estrechos en la salud. La actividad muscular vigorosa, sin embargo, causa una considerable elevación de la temperatura corporal; en estas condiciones, el aumento de la temperatura corporal proporciona un signo desde los termorreceptores centrales para iniciar y mantener vasodilatación y sudoración en rangos que disminuyen el gran calor asociado con el ejercicio muscular (2,8,9).

## PATOGENESIS

La fiebre parece haber evolucionado en huéspedes vertebrados como un mecanismo adaptativo para controlar la infección y juega

un papel beneficioso en la movilización de las defensas del huésped contra la infección.

Los datos acumulados de estudios experimentales en animales y humanos, ponen en evidencia los estímulos microbianos (virus, bacterias gram-positivas y algunas de sus exotoxinas, endotoxinas de bacterias gram-negativas, hongos patógenos) y no microbianos (ciertos esteroides, complejos antígeno, anticuerpos, antígenos productores de estado de hipersensibilidad retardada, sustancias no orgánicas). Todas las sustancias relacionadas con la producción de fiebre, han sido colectivamente conocidas como "Pirógenos", y las citadas anteriormente, como "Pirógenos -Exógenos", los mismos que desencadenan la producción de sustancias protéicas, a partir de las células del huésped, conocidas como "Pirógenos-Endógenos" (2,8,10).

Aunque la médula espinal es capaz de iniciar respuestas termoreguladoras, el área preóptica del Hipotálamo es primariamente responsable de interpretar los estímulos térmicos y de iniciar mecanismos homeostáticos cuando se aplican estímulos fríos o calientes, localmente.

El Hipotálamo anterior junto con la piel y la médula espinal, contienen dos poblaciones de neuronas sensitivas a estímulos térmicos que responden al calor o al frío y, presumiblemente inician las respuestas termoreguladoras a los cambios locales de temperatura.

Estudios de grupo sobre receptores de calor, que son más numerosos que los receptores al frío en el Hipotálamo anterior, han demostrado que según la temperatura local incrementa, los receptores aumentan la descarga espontánea con un correspondiente  $Q_{10}$ .  $Q_{10}$  se define como el aumento en la actividad fisiológica por cada 10°C de aumento en la temperatura. Esta relación se expresa por la ecuación:

$$Q_{10} = \frac{K_1}{K_2} \cdot \frac{10}{T_1 - T_2}$$

En la misma que  $K_1$  y  $K_2$  son activadoras fisiológicas (tal como gasto metabólico, en temperaturas  $T_1$  y  $T_2$  respectivamente. Así, si una actividad fisiológica aumenta 1.5 veces, dentro

de 5°C de fluctuación, la  $Q_{10}$ , es de 2.25). Cuando la temperatura local disminuye los receptores al frío, aumenta su descarga con un resultante  $Q_{10}$  de menos 1. Las neuronas con  $Q_{10}$  entre 1 y 2, son térmicamente insensibles.

Todas las neuronas sensitivas al calor como al frío, son de dos tipos distintos, uno de los cuales tiene un aumento continuo en unidades de actividad y el otro una respuesta discontinua a los cambios de la temperatura hipotalámica. El primero localizado en las áreas preóptica y séptal, son presumiblemente detectores primarios; mientras que el último distribuido en todo el Hipotálamo, son interneuronas. El papel relativo de cada uno de estos tipos de neuronas en la integración térmica no es conocido.

Algunas neuronas en el Hipotálamo anterior responden solamente a los cambios locales de la temperatura, otras responden a los cambios de la temperatura logrados en el cerebro medio, médula espinal, piel o algunas combinaciones de éstos, la variación de dichos tipos neuronales implica una función integrativa del Hipotálamo anterior, las vías aferentes y eferentes precisas, aún no se han definido.

Estudios de grupo, sobre la actividad de las neuronas sensitivas térmicas, luego de la inyección de Pirógenos Endógenos o Exógenos demuestran que las neuronas sensitivas al calor disminuyen su actividad (los mecanismos de pérdida de calor son deprimidos), mientras que las neuronas sensitivas al frío, la incrementan. Las neuronas térmicamente insensibles no se afectan. Estos cambios son asociados con un aumento en los mecanismos de conservación de calor y, como resultado, fiebre (10).

Los Pirógenos parecen elevar el "set-point" termoregulador en el Hipotálamo; por lo tanto, la temperatura corporal es mantenida en un nivel más alto que lo normal durante la fiebre; tal fenómeno puede semejarse a la respuesta del sistema de calefacción de una casa cuando la regulación del termostato es elevada, después que la regulación es elevada, el horno aumentará su producción de calor, hasta que la temperatura habitacional alcance el nuevo

nivel alto requerido por el termostato.

Entonces, está claro que durante la fiebre la regulación de la temperatura corporal por el Sistema Nervioso Central se cambia, de tal manera que el "set-point" termostático normal (usualmente 37°C) es trasladado hacia arriba a un nuevo nivel alrededor del cual la temperatura corporal es ahora regulada gracias a que la pérdida y ganancia de calor son finalmente balanceadas en este alto nivel (2, 8, 10).

La forma en la cual el "set-point" es regulado y desde luego, el concepto mismo de "set-point" en la salud y en la fiebre es incierto, aunque se han propuesto varios modelos teóricos. Alternativamente, la temperatura del cuerpo en la salud o en la fiebre, puede ser simplemente el resultado de todos esos estímulos (bioquímicos, neurológicos o físicos) que sirven para aumentar o disminuir la temperatura corporal por efectos de temperatura en el Hipotálamo anterior.

En los estados iniciales de la fiebre, en un medio ambiente térmico neutral (20°C) el hipotálamo anterior activa respuestas fisiológicas para frío, tales como: temblor, vasoconstricción periférica, para que la temperatura se eleve. Cuando la fiebre es constante, la conservación y pérdida de calor son nuevamente balanceadas como en la salud. Durante la defervescencia, las respuestas fisiológicas para calor (vasodilatación y aumento de la evaporación), son activadas y la temperatura corporal retorna a lo normal.

La temperatura elevada ocasionada por un Pirógeno permanece igual, a pesar de la temperatura ambiental. Sin embargo, los medios por los cuales esta elevación se consigue varían con la temperatura ambiental; un aumento del metabolismo es el mecanismo principal, en el frío; y la vasoconstricción, la disminución de la pérdida de agua evaporada, en el calor (10).

### **Pirógenos Endógenos**

La acción de la mayoría de agentes inductores de fiebre (Pirógenos) en el sistema termoregulador puede ocurrir directa o indirectamen-

te en el Sistema Nervioso Central, más que en la periferia, el mayor y tal vez único sitio de acción del Pirógeno está situado en el Hipotálamo anterior.

Existen otros sitios del Sistema Nervioso que son sensibles al Pirógeno Leucocitario, pero lo son en menor grado y se los clasificó como sitios secundarios de respuesta al Pirógeno y son la médula oblongada y el cerebro medio, pero cuando por cualquier razón se destruye el Hipotálamo anterior los sitios secundarios toman su lugar y responden a la acción pirogénica produciendo fiebre. Varios estudios realizados demostraron que la fiebre era causada por una sustancia soluble producida por los leucocitos, que en la actualidad, se llama Pirógeno Leucocitario o Pirógeno Endógeno, que actúa sobre el centro termoregulador de la temperatura.

A partir de 1967 luego de una serie de estudios realizados en animales y en el hombre, se demostró que los monocitos eran los principales productos de Pirógeno Leucocitario y que los neutrófilos lo producían en mínima cantidad; posteriormente, se llegó a determinar que los neutrófilos producían 100 veces menor cantidad de Pirógeno Leucocitario que los monocitos. Los monocitos o macrófagos de varios sitios (sangre, pulmones, hígado o exudados peritoneales) mostraron ser potentes lugares de origen de Pirógeno Endógeno, al ser estimulados por Endotoxinas o por la Fagocitosis. Los eosinófilos humanos liberan Pirógeno Endógeno pero en cantidades significativamente menores. Los linfocitos no han demostrado liberar Pirógeno Endógeno; sin embargo, se sugiere que pueden tener un rol en fiebres asociadas con estados de hipersensibilidad retardada; in vitro, se ha visto que los linfocitos liberan una sustancia no pirogénica, que activa los leucocitos normales de la sangre (presumiblemente granulocitos-monocitos) para producir Pirógeno Endógeno; esta sustancia puede ser similar a otro producto soluble de actividad linfocitaria, conocido como "linfoquina".

En 1974 se demostró que los tejidos de varios tumores humanos producían Pirógeno Endógeno (sobre todo en la enfermedad de

Hodgkin, Carcinoma Renal) demostrándose así que las células transformadas producían Pirógeno Endógeno Leucocitario; y aún más, los leucocitos de pacientes con enfermedades malignas, así como también con Sarcoidosis, no producían Pirógeno Leucocitario espontáneamente; pero, si los monocitos de estos enfermos son estimulados, producen mayor cantidad de Pirógeno Leucocitario del que lo harían normalmente. El Pirógeno Endógeno liberado de las células tumorales parece ser antigénicamente similar al Pirógeno Endógeno de leucocitos humanos normales.

Entre los agentes microbianos que se ha demostrado producen liberación de Pirógeno Endógeno *in vivo* e *in vitro*, están los lipopolisacáridos que forman parte de la pared de las bacterias gram-negativas (llamadas Endotoxinas) como también varias bacterias gram-positivas (hongos patógenos y virus). Los mecanismos por los cuales estos agentes activan las células Pirógenas son múltiples y probablemente incluyen ciertos estímulos de partículas (incluyendo Fagocitosis), así como también estimulación química. La producción de Pirógeno Endógeno parece estar asociada además con cambios en la composición iónica intracelular normalmente mantenida por la bomba de  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ .

El proceso inicial por el cual los leucocitos son activados para producir Pirógeno Endógeno, es desconocido. Activadores tales como Endotoxinas o ciertas partículas fagocitables pueden combinarse con sitios receptores específicos en la membrana celular para iniciar la síntesis protéica.

Durante la producción del Pirógeno Endógeno (o su precursor inactivo) por las células sanguíneas, se cree que hay un aumento de la síntesis protéica, ya que cuando inhibidores de proteínas como puromicina o dactinomicina se añaden tempranamente durante la incubación, se detecta una escasa o ninguna producción de Pirógeno. Si estos agentes se añaden dos o cuatro horas después de la incubación, no hay inhibición de la producción de Pirógeno Endógeno. Presumiblemente, la síntesis y almacenaje del Pirógeno ocurre en el citoplasma más que en los

gránulos de las células sanguíneas.

El Pirógeno formado por los leucocitos sanguíneos es liberado en un período de tres a dieciséis horas (los monocitos lo liberan en períodos más largos veinticuatro a setenta y dos horas), durante este período el Pirógeno Endógeno puede ser enzimáticamente convertido de una forma inactiva a una activa; sin embargo, hasta el momento no se ha encontrado enzima convertidora alguna. La liberación del Pirógeno es un proceso independiente de la energía (2, 8, 10, 11).

El Pirógeno Leucocitario es una proteína que pierde su pirogenicidad a temperaturas mayores de 90°C o por acción de ciertas proteasas, como la pepsina, tripsina, pronasa, o por acción de ciertos agentes que alteran el orden de los aminoácidos de determinados grupos laterales. El Pirógeno humano parece ser resistente a la oxidación o a los agentes oxidantes y posee una molécula lipídica esencial para su actividad biológica, mientras que las partículas de carbohidratos no lo son. Este péptido pesa 15.000 daltons, aunque también se han hallado pesos moleculares de 40.000 daltons. El Pirógeno Leucocitario posee ciertas características físicas similares al factor activante de los linfocitos, como el mismo peso molecular, similitudes químicas; así se observó que agentes que inhibían la actividad del factor activante linfocitario también lo hacían con la pirogenicidad del Pirógeno Leucocitario. La posibilidad de que el factor activante linfocitario y el Pirógeno Leucocitario fueran sustancias relacionadas ganó más soporte al realizar estudios sobre células de ratón, particularmente PD388D, donde se observó que se producían, tanto factor activante linfocitario, como Pirógeno Leucocitario. Estas similitudes han hecho que algunos investigadores consideren a dichas sustancias como una misma molécula, hecho que es de gran importancia, debido a la función que pueden desempeñar como mecanismos de defensa del huésped (11).

Similarmente, ciertas prostaglandinas (especialmente PGE<sub>1</sub>), ácidos grasos de cadenas largas de origen endógeno producen fiebre alta

cuando son inyectados directamente en el Hipotálamo anterior de animales; por otro lado, en pacientes que padecen enfermedades fébriles se han encontrado un aumento de prostaglandina E en el líquido céfalo raquídeo y en otros pacientes con meningitis se observó que la cantidad de prostaglandina F2 se hallaba elevada en el líquido céfalo raquídeo. Así, parece probable que el Pirógeno Leucocitario induce la síntesis de prostaglandinas hipotalámicas en la fiebre. También se sugiere que algún metabolito del ácido araquidónico más que la PGI1 puede estar involucrado como mediador en la producción de la fiebre (2, 5, 8, 10, 11).

Se ha encontrado que hay un aumento en la concentración de  $Na^+ / Ca^{++}$  en el cerebro

durante la fiebre. Hasta el momento no se conoce cómo estos cationes pueden causar alteración en la temperatura corporal.

La función precisa de varios mediadores (dibutilil cAMP, teofilina, fosfodiesterasa, ácido nicotínico) en la respuesta febril no se ha investigado. Rosendorff ha desarrollado un interesante modelo para explicar la patogénesis de la fiebre, que postula una implicación secuencial de la mayoría de los agentes intermediarios discutidos antes (Figura 1). En esencia su modelo señala que el Pirógeno Endógeno circula en el Hipotálamo, donde induce la producción de un metabolito de ácido araquidónico; esta sustancia, a su turno aumenta la síntesis de norepinefrina; un agonista alfa-adrenérgico que aumenta

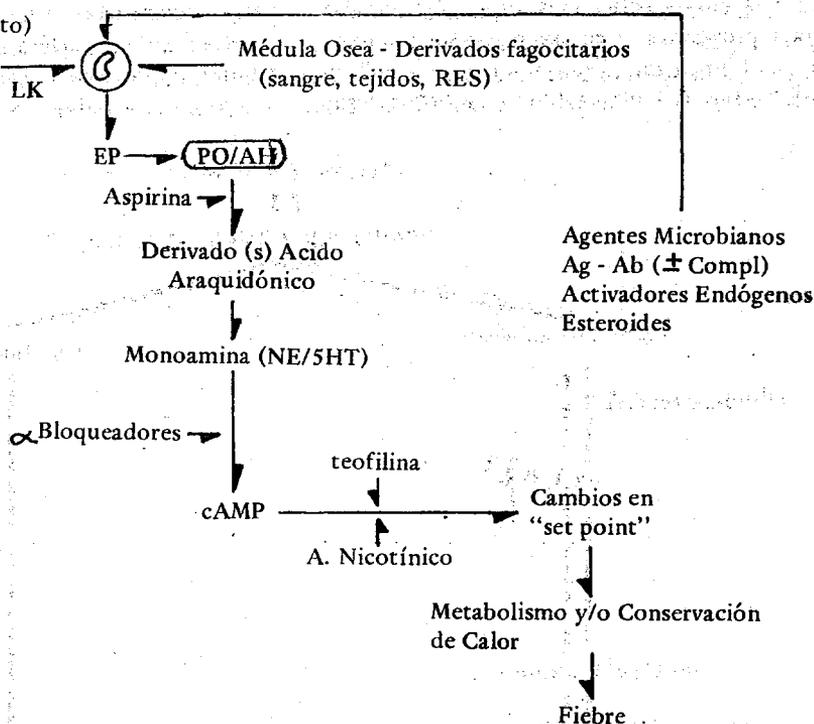


Figura 1.— Modelo de Rosendorff, patogénesis de la fiebre.

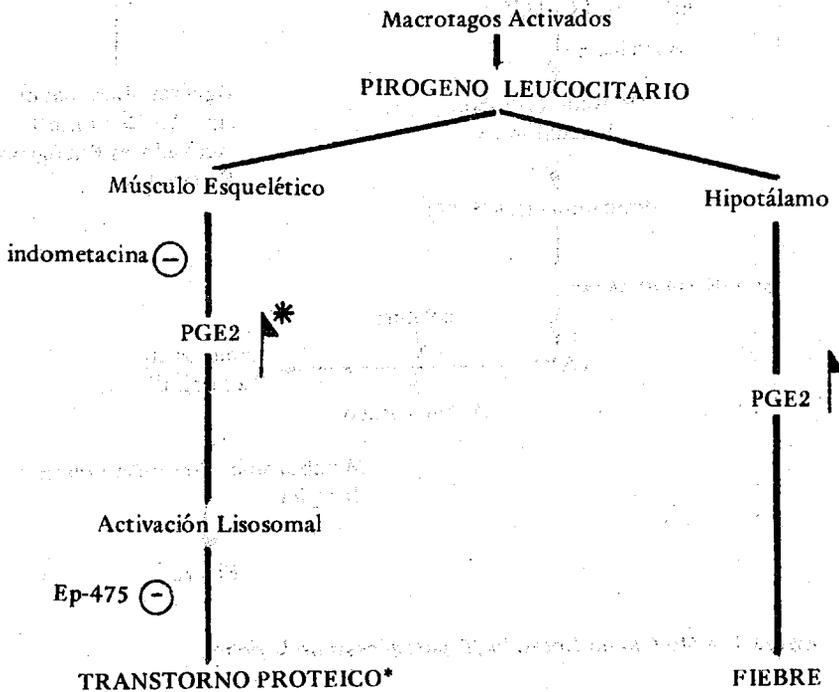
la producción de cAMP, este ciclo-nucleótido causa directamente alteración en la actividad de las neuronas sensitivas de temperatura que producen un incremento en la producción o conservación de calor. Sin embargo, existe la posibilidad de que el Pirógeno Endógeno actúe directamente o mediante otra vía aún no identificada, para alterar el "set-point" y producir fiebre (5).

Diferentes tipos de estímulo inducen en el huésped una serie de reacciones colectivamente llamadas "reacción de la fase aguda"; los componentes de esta reacción son estimulados por monoquinas, hormona similares, mediadores producidos por los macrófagos y las células del Sistema Retículo Endotelial. Estas monoquinas han sido conocidas como "Pirógeno Endógeno", las cuales actúan vía prostaglandina E2 para reprogramar el centro regulador hipotalámico. El "mediador leucocitario endógeno", el cual estimula la liberación de neutrófilos desde

la médula ósea, cambia los cationes en el plasma y la producción hepática de proteína; y el "factor activante linfocitario", una substancia esencial para la proliferación de linfocitos T, y por otro lado, para la función de las células B, son probablemente moléculas estrechamente relacionadas (sino idénticas) y ellas son ahora colectivamente llamadas "Interleukina - 1 (IL-1).

La reacción de la fase aguda se caracteriza también por un substancial balance negativo de nitrógeno, solamente parte del cual es debido a un aumento de las demandas calóricas por la fiebre y de mayor importancia es el acelerado catabolismo protéico de los músculos (4, 12).

El polipéptido sintetizado por los monocitos humanos (Pirógeno Leucocitario o Interleukina-1) actúa no solamente en el Hipotálamo para inducir fiebre, sino también directamente en el músculo esquelético para promover el catabolismo protéico (Figura 2) (13). El incremento del catabolismo proteico parece ser me-



\* Respuestas aumentadas en temperaturas febriles

Figura No. 2.-

diado por una acumulación de prostaglandina E2, la cual activa la proteólisis en el lisosoma. Parece probable que este mecanismo explique, al menos en parte, el balance negativo de nitrógeno observado en pacientes con fiebre o sepsis, un factor adicional que contribuye para el balance negativo del nitrógeno es el aumento de la temperatura corporal, la cual promueve la transformación proteica independientemente de las prostaglandinas. La combinación de una temperatura elevada y el Pirógeno Leucocitario son factores aditivos en promover el catabolismo proteico y sinérgico en estimular la producción de prostaglandina E2.

La acelerada proteólisis en los músculos es parte de una reacción fisiológica integrada del huésped, la cual presumiblemente le brinda algunas ventajas selectivas en resistir el stress. Hay evidencias de que el aumento de temperatura corporal puede reducir la mortalidad en ciertas infecciones bacterianas. Posiblemente, el acrecentar el catabolismo proteico en el músculo contribuye para este aumento de la sobrevida por proveer precursores para la gluconeogénesis o sustratos para la oxidación directa. Tales efectos pueden ser de particular importancia en el huésped febril, cuyas necesidades metabólicas están aumentadas y el consumo de alimentos puede estar reducido, el catabolismo de proteínas en el músculo puede también proveer de aminoácidos para la síntesis de proteínas de la fase aguda por el hígado, para la síntesis de inmunoglobulinas y probablemente aún para la curación de heridas. Es notable que también el Pirógeno Leucocitario cause inducción de la fase proteica aguda (en su función como "mediador leucocitario endógeno") y acrecentamiento de la proliferación de linfocitos (en su función como Interlukina-1). Así, el Pirógeno Leucocitario parece representar una hormona de stress, evocando en diferentes tejidos reacciones distintas pero complementarias beneficiosas para el organismo infectado.

El descubrimiento que la prostaglandina E2 medie el catabolismo proteico en los músculos durante la fiebre provee un parámetro racional para el posible uso de inhibidores de la

ciclooxigenasa en el tratamiento de la pérdida proteica en la sepsis. La fiebre es acompañada muy a menudo del dolor muscular y, está bien establecido que la prostaglandina E2 es un potente estimulador de los receptores periféricos de dolor; es así, una atractiva posibilidad que el incremento dramático de esta prostaglandina que induce el Pirógeno Leucocitario en los músculos, especialmente en altas temperaturas, explicaría en parte la mialgia que acompaña a muchas infecciones y que responda a los inhibidores de la ciclo-oxigenasa (13, 14).

La actividad de I1-1 puede bloquearse por la indometacina, dando una explicación de la eficacia de los antipiréticos en mejorar la mialgia asociada con infección. Los efectos de I1-1 en el número de neutrófilos y en la proliferación de linfocitos son de beneficio obvio en la defensa contra la enfermedad causante. Los cambios en los cationes séricos son también ventajosos, una reducción de las concentraciones de hierro sérico actúa como un mecanismo de defensa suprimiendo el crecimiento de microorganismos y de ciertas células tumorales y, similarmente una baja en el zinc sérico reduce la disponibilidad de nutrientes esenciales microbianos (4, 10).

Talvez, actualmente que puede medirse los niveles de I1-1 en el suero de pacientes, puede estudiarse la relación entre fiebre, funcionamiento físico, mialgia e I1-1.

El Pirógeno Leucocitario (Interlukina-1) es necesario para la producción de células T y linfocinas, el factor inhibitorio de la migración de leucocitos, cuando el antígeno de recuerdo se usa en cultivo de monocitos humanos depletados de linfocitos. Esta forma de test básico es capaz de detectar pequeñas cantidades de Pirógeno Leucocitario humano (Interlukina-1) en el suero humano (4, 16).

#### FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO

Uno de los problemas más difíciles y frustrantes en Medicina Clínica es la fiebre de origen no claro; el paciente tiene un síntoma potencialmente serio sin una explicación y es

sujeto a estudios extensos y costosos el resultado de los cuales es negativo y aún peor sin conclusión.

La fiebre ocurre como parte de muchas enfermedades. Por esta complejidad, la mayoría de decisiones respecto de la fiebre de origen desconocido (FOD) son personales siendo influidas por la experiencia e interés del médico. Sin embargo, revisaremos ciertos principios básicos comunes.

La definición tradicional consta de:

1. Enfermedad de más de 3 semanas de duración.
2. Fiebre continua o intermitente presente.
3. Documentación.
4. Presencia de fiebre, usualmente mayor de 37.5°C, o cualquier temperatura mayor de la normal para cada individuo.

Para Petersdorf y Beeson, la FOD se define como temperaturas mayores a 38.3°C, en varias ocasiones durante 3 semanas o más que permanecen sin diagnóstico después de 1 semana de investigación en el hospital. Según Sheon y Van Ommen, es una temperatura mayor a 38°C, que persiste por lo menos 3 semanas en pacientes en los que la historia clínica, el examen físico, la biometría hemática, el análisis de orina y la radiografía de tórax no indican el diagnóstico.

La evaluación de la FOD es muy ardua y muchas enfermedades triviales y auto-limitadas, sobre todo las de los niños, son excluidas durante el período de 3 semanas. La elevación de la temperatura debe valorarse particularmente, ya que los hombres no tienen temperaturas medias mayores a 37°C oral o rectalmente; mientras que, los niños presentan temperaturas mayores igual que las mujeres en relación con el ciclo menstrual. Además, no debe haber un diagnóstico obvio al terminar la evaluación inicial completa.

La definición de Petersdorf y Beeson re-

quiere que el paciente sea hospitalizado por una semana sin lograr un diagnóstico; este requerimiento tiene 2 propósitos: 1. Documentar la fiebre. 2. Eliminar condiciones fácilmente diagnosticables (17, 18, 19, 20).

La mayoría de pacientes con FOD no tienen una enfermedad rara, sino más bien, se trata de un trastorno común con manifestaciones atípicas. Entre el 30 y 50% de casos de fiebre se debe a infecciones; las más comunes actualmente son: endocarditis, tuberculosis y las infecciones bacterianas intra-abdominales. En la era preantibiótica, los casos más comunes se debían a tuberculosos, lúes y brucelosis. Aproximadamente el 20% de pacientes con FOD revelan tras las exploraciones algún tipo de neoplasia primaria o metastática. Un 15% corresponden a colagenosis y otro 15% a causas misceláneas. Alrededor del 7% de pacientes no evidencian ningún trastorno subyacente. En otras revisiones, se ha visto que las infecciones van disminuyendo como causa de FOD; así en 1950, eran responsables de cerca del 40%; en 1970, del 32%, mientras que las neoplasias han aumentado del 20 al 33% (6, 7, 18, 19, 21).

Las principales causas de FOD se resumen de la siguiente forma:

#### I. INFECCIONES

##### a. Infecciones Granulomatosas

1. Tuberculosis.
2. Infecciones micóticas profundas.
3. Infecciones micobacterianas atípicas.

##### b. Infecciones Piogénicas

1. Infecciones Abdominales Superiores:
  - Colecistitis-coletitiasis. Empiema vesicular.
  - Colangitis.
  - Abscesos hepáticos.
  - Absceso del saco de Lesser.
  - Abscesos subfrénicos.
  - Abscesos esplénicos.
2. Infecciones Abdominales Inferiores:
  - Diverticulitis (abscesos).
  - Apendicitis.
3. Enfermedad Inflamatoria Pélvica.
4. Infecciones del Tracto Urinario:

Pielonefritis (rara).

Absceso intrarenal.

Absceso perinefrítico.

Obstrucción ureteral.

Absceso prostático.

5. Sinusitis.

6. Osteomielitis.

7. Infecciones de la piel (úlceras de decúbito infectadas, con o sin osteomielitis).

8. Infecciones Dentales.

c. Infecciones Intravasculares.

1. Endocarditis Bacteriana (aguda o subaguda).

2. Infección de catéteres intravasculares.

3. Aneurismas infectados.

4. Injertos Vasculares infectados.

5. Tromboflebitis Supurativa.

d. Bacteriemia sin un Foco Primario Claro

1. Meningococemia.

2. Gonococemia.

3. Vibriosis.

4. Listeriosis.

5. Brucelosis.

6. Bacteriemia Coliforme en pacientes con cirrosis.

7. Tifoidea.

e. Infecciones por Virus, Rickettsias y Chlamidias

1. Mononucleosis infecciosa.

2. Citomegalovirus.

3. Hepatitis.

4. Enfermedades por virus coxsaquis B.

5. Fiebre Q.

6. Psittacosis.

d. Enfermedades Parasitarias

1. Amebiasis.

2. Malaria.

3. Triquinosis.

4. Toxoplasmosis.

5. Strongiloidiasis.

6. Larva migrans visceral.

7. Filariasis.

e. Infecciones por Espiroquetas

1. Leptospirosis.

2. Fiebre recurrente.

3. Sífilis.

## II. NEOPLASIAS

a. Sólidas (localizadas)

1. Riñón.

2. Pulmón.

3. Páncreas.

4. Hígado.

5. Sistema Nervioso Central.

6. Mixoma Auricular.

b. Metastáticas

1. Del Tracto Gastrointestinal

2. De los Pulmones Riñones, hueso, cervix, ovario.

3. Melanoma.

4. Sarcoma.

c. Tumores del Sistema Retículoendotelial

1. Enfermedad de Hodgkin.

2. Linfoma no Hodgkin.

3. Histiocitosis maligna.

4. Linfadenopatía inmunoblástica.

5. Granulomatosis linfomatoide.

6. Síndrome mucocutáneo-nódulo linfático (niños).

## III. ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO

1. Fiebre Reumática.

2. Lupus Eritematoso Sistémico.

3. Artritis Reumatoidea (particularmente enfermedad de Still).

4. Arteritis de Células Gigantes (polimialgia reumática).

5. Vasculitis por Hipersensibilidad.

6. Periarteritis Nodosa.

7. Granulomatosis de Wegener.

8. Panaortitis.

9. Fascitis Eosinófila.

## IV. ENFERMEDADES GRANULOMATOSAS

1. Enfermedad de Crohn (Enteritis Regional)

2. Hepatitis Granulomatosa.

3. Sarcoidosis.

4. Eritema Nodoso.

## V. MISCELANEOS

1. Fiebre inducida por drogas.

2. Proteínas extrañas (suero de caballo).

3. Tiroiditis.

4. Estados Hemolíticos.

5. Anemia Perniciosa.

6. Aneurisma Disecante (con o sin infec-

ción).

7. Enfermedad de Whipple.
8. Enfermedad Alcohólica del Hígado.
9. Enfermedad Weber-Christian.
10. Embolia Pulmonar.
11. Infarto al Miocardio (inclusive síndrome subsecuente al infarto).

#### VI. ENFERMEDADES METABOLICAS Y HEREDITARIAS

1. Fiebre familiar Mediterránea.
2. Hipertrigliceridemia e Hipercolesterolemia.
3. Enfermedad de Fabry
4. Porfiria.
5. Gota.

#### VII. FIEBRE SICOGENA

1. Hipertermia habitual.
2. Fiebre ficticia.

#### VIII. FIEBRE PERIODICA (NEUTROPENIA CICLICA).

#### IX. DESORDENES DEL APARATO TERMOREGULADOR.

#### X. SIN DIAGNOSTICO.

- a. Resueltas
  1. Sin tratamiento.
  2. Con antibióticos.
  3. Con drogas anti-inflamatorias.
- b. Recurrente
  - Suprimida con esteroides (6, 17, 22).

### ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y PARASITARIAS

#### Infecciones Micobacterianas

Aunque menos comunes que en épocas pasadas las infecciones micobacterianas como la Tuberculosis y menos frecuente, las infecciones por micobacterias atípicas, son causa principal de fiebre de origen desconocido. La Tuberculosis diseminada es una enfermedad que afecta a múltiples sistemas del organismo y los síntomas iniciales son generales e inespecíficos, como debilidad, inapetencia, pérdida de peso, fiebre y dolor. En los pacientes con enfermedad miliar, a menudo faltan los signos y síntomas de localización pulmonar y la prueba cutánea de

tuberculina (5 UT) resulta negativa en el 21 - 62% de casos. La mayoría de infecciones extrapulmonares involucran huesos, nódulos linfáticos, órganos genitales y urinarios, hígado, pericardio. El hígado y la médula ósea son involucrados muy frecuentemente en la Tuberculosis diseminada, los signos de compromiso de la médula ósea comprenden reacciones leucemoides no específicas y monocitos; no obstante, la infección puede ser detectada mediante cultivos y biopsias, hasta en un 50% de casos. Las lesiones hepáticas están presentes más temprano que las lesiones óseas y pueden manifestarse solamente por un nivel anormal de fosfatasa alcalina, pero en un 33 - 90%, es posible detectarlas mediante biopsia y cultivo; en algunas ocasiones, la diseminación hematogena del bacilo tuberculoso se deposita casi exclusivamente en el hígado. La Tuberculosis genito-urinaria es por lo general, insidiosa y se presenta en un 60 - 95% de casos con disuria, hematuria y dolor lumbar. La ausencia de evidencias clínicas, radiológicas, de Tuberculosis Pulmonar, no excluye el compromiso tuberculoso del pericardio, el origen del cual es, a menudo, infección de los nódulos mediastínicos. Aún más, pacientes con Tuberculosis pulmonar pueden presentar problemas diagnósticos, porque aunque la fiebre está presente, ocasionalmente las radiografías de los pulmones no revelan lesiones. Siendo la Tuberculosis probablemente la causa infecciosa más frecuente de FOD, el examen del aspirado gástrico está indicado (6, 7, 18, 21, 23).

#### Abscesos Intra-abdominales

Son la causa más común de FOD, sobre todo después de lesiones o intervenciones quirúrgicas en los tractos genito-urinario o gastro-intestinal; su inicio es en ocasiones insidioso y puede aparecer años después de la operación; las manifestaciones clínicas tempranas son: fiebre, leucocitosis y escalofríos. En una de las series publicadas, los orígenes de los abscesos intra-abdominales comprendían: apendicitis (19%), pancreatitis o tumores pancreáticos (12%), lesiones del tracto urinario (18%), de

los conductos biliares (80/o), diverticulitis (70/o), septicemia (40/o), osteomielitis (40/o), tumores perforantes (30/o), traumatismos (30/o), úlcera péptica (20/o), fugas a partir de una sutura anastomótica (20/o) y enteritis regional (0.60/o). Los debidos a apendicitis tendían a localizarse en el cuadrante inferior derecho (620/o), retroperitoneo anterior y pelvis; los debidos a divertículos del colon en el cuadrante inferior izquierdo (500/o) y pelvis; y los debidos a pancreatitis y tumores pancreáticos en el retroperitoneo (390/o) y en la transcavidad de los epiplones o bolsa epiploica. Entre los organismos involucrados en este tipo de patología están: estafilococos aureus, esteptococo, E. Coli, bacteroides y otros organismos gram-negativos. La Ecosonografía, la Tomografía, proporcionan el diagnóstico en la mayoría de casos, la Laparotomía es usualmente necesaria para confirmar el diagnóstico, los abscesos hepáticos bacterianos pueden manifestarse solamente por fiebre, sobre todo en las fases iniciales (6, 7, 18, 21, 24).

### Infecciones del Tracto Urinario

Ocasionalmente, los abscesos perinefríticos e intrarenales y menos a menudo las pielonefritis crónicas pueden manifestarse como FOD, presentando bacteriuria intermitente y de poca intensidad; por otro lado, si un paciente con pielonefritis muestra fiebre prolongada se debe considerar obstrucción intra o extrarenal; la obstrucción uretral puede deberse a masas de leucocitos o a epitelio renal como en la necrosis papilar. Los abscesos prostáticos deben considerarse en pacientes masculinos (6, 7, 18, 24). El absceso perirectal es causa corriente de fiebre, sobre todo en diabéticos y leucémicos. Se diagnostica fácilmente al efectuar la exploración rectal que por desgracia, no siempre se practica (22).

### Otras Infecciones Bacterianas

Tales como: Sinusitis, Osteomielitis Vertebral (usualmente se asocia a bacteriuria cró-

nica y se diagnostica más fácilmente por scan óseo), catéteres intravenosos o intra-arteriales infectados e infecciones retroperitoneales, tales como: aneurismas que se hallan llenos de coágulos organizados que han sido secundariamente infectados; por otro lado, se ha establecido la presencia de fiebre durante la fase aguda de los aneurismas disecantes de la aorta; y aún más, se ha descrito la posibilidad de fiebre prolongada en esta entidad probablemente debida a la marcada destrucción tisular (6, 25).

### Endocarditis Bacteriana

Se reconoce por lo general en forma fácil cuando se hallan a más de la fiebre, soplos cardíacos patológicos o cambiantes, fenómenos de embolización periférica y hematuria microscópica; pero, puede ocurrir que no se observen los signos localizadores clásicos y que los hemocultivos no sean positivos y que solamente la fiebre esté presente. Los soplos cardíacos, a menudo, no se presentan cuando la infección involucra el lado derecho del corazón como se ve por ejemplo en drogadictos, o cuando se relaciona con un infarto de miocardio superpuesto. La bacteriemia no puede demostrarse en el 7 - 280/o de casos, ya que los hemocultivos pueden ser negativos, debido a:

1. Uso previo de antibióticos;
2. Lesiones cardíacas derechas;
3. Enfermedad de duración prolongada;
4. Presencia de compromiso renal.
5. Infección por bacterias con requisitos especiales para su crecimiento;
6. Infección por micro-organismos no bacterianos;
7. Uso de técnicas inadecuadas;
8. Endocarditis mural.

Aunque los soplos pueden estar ausentes y los hemocultivos ser negativos, la fiebre persistente inexplicable y el embolismo pulmonar recurrente son las guías que sugieren esta posibilidad. Los mixomas auriculares pueden ser confundidos con endocarditis bacteriana por la presencia de soplos, fiebre y fenómenos embólicos (7, 18, 21). La fiebre persistente más allá de una semana de apropiado tratamiento antibiótico, o recurrente después de una calma ini-

cial se ha hallado en la mitad de los pacientes; la selección de una semana como el tiempo en el cual la fiebre debería bajar, no es enteramente arbitraria, la causa más común de este hecho fue la infección del aro valvular y las estructuras adjuntas, aún cuando el micro-organismo infectante fuera el estreptococo viridans, en este caso se requiere una cirugía urgente. Las causas menos frecuentes de persistencia de fiebre fueron: embolias pulmonares y sistémicas e hipersensibilidad a drogas, infección de los sitios de acceso intravenoso; cuando la fiebre persiste o recurre, la opinión de Cardiólogos y Cirujanos debe obtenerse tan pronto como sea posible, el retraso en el reemplazo valvular puede ser fatal en pacientes con infección extensa (26).

El ecosonograma registra en el 50% de Endocarditis Bacteriana de la válvula aórtica ecós anormales, debido a la presencia de vegetaciones; es útil para demostrar vegetaciones en la válvula mitral, y con la ecografía bidimensional, no solo se logra visualizar las vegetaciones, sino también su tamaño y forma; estas lesiones suelen persistir largo tiempo aún después del tratamiento, por ello el diagnóstico ecográfico de Endocarditis Bacteriana de la válvula mitral es difícil en pacientes con antecedentes de Endocarditis. El mixoma de la aurícula izquierda se diagnostica fácilmente mediante la ecografía de modo M, o ecocardiografía bidimensional (27).

## OTRAS INFECCIONES BACTERIANAS GENERALIZADAS

### Brucelosis

Aunque rara entre nosotros es una de las causas posibles de FOD; los casos humanos se relacionan principalmente con las industrias cárnicas o ganaderas y menos frecuentemente, con la ingestión de leche no pasteurizada o de otros productos lácteos; el inicio puede ser insidioso (45% de casos) y síntomas inespecíficos como: fiebre, malestar general, escalofríos, dolor de espalda, debilidad, cefalea, anorexia y

pérdida de peso; los signos del examen físico consisten en fiebre, linfadenopatía y esplenomegalia en un 50%. El diagnóstico se establece mediante el aislamiento de las brucelas en sangre o médula ósea, o por un aumento al cuádruple o mayor de los títulos de aglutinación (6, 7, 23).

### Infección Gonocócica diseminada

Aproximadamente el 1 - 3% de pacientes con infección gonocócica desarrollan septicemia, cuyo diagnóstico se establece por la característica dermatitis (60 - 77%), artropatía (90%) y hemocultivos positivos; sin embargo solo en un 50% de los enfermos es posible obtener o cultivar gonococos a partir de la sangre o líquidos articular o céfalo-raquídeo, lo que favorece para establecer el diagnóstico de FOD (6, 7).

### Bacteriemia por Salmonela

Raramente es causa de FOD (6, 7). A pesar de que puede formar abscesos metastáticos y de que hay un incremento de este tipo de infecciones en la talasemia, enfermedad de células falciformes, leucemia, cirrosis hepática, neoplasias y post-esplenectomía (22).

### Infecciones Yatrogénicas

Estas incluyen infecciones de los catéteres, fístulas arteriovenosas infectadas y heridas infectadas de localización oscura (6).

### Infecciones por Virus, Clamidias y Rickettsias

Raramente causan fiebre prolongada, pero ocasionalmente pacientes con infecciones por EPSTEIN-BARR o CITOMEGALOVIRUS pueden tener enfermedad febril, la cual a menudo, se caracteriza por espontáneas exacerbaciones y remisiones. El virus citomegálico (con o sin pneumocistis carini) está siendo progresivamente causa más común de FOD en pacientes inmuno-comprometidos, en ellos no debería

existir mayor problema diagnóstico; pero en síndrome semejante a mononucleosis infecciosa, fiebre post-perfusión, o en pacientes saludables, puede crear dificultades diagnósticas. La PSITTACOSIS (*Chlamidia Psittaci*) puede simular mucho la fiebre tifoidea y a veces se observa un infiltrado intersticial en las radiografías torácicas; para el diagnóstico es importante descubrir la existencia de un contacto con aves y la obtención de resultados serológicos positivos. La COXIELLA BURNETTI (*rickettsia*) produce una infección que se presenta como FOD con signos de neumonía y hepatitis, raramente endocarditis, es más frecuente en personas que tienen contacto con ganado vacuno y lanar, el diagnóstico se establece por métodos serológicos (6, 7).

## ENFERMEDADES MICOTICAS

### Histoplasmosis Diseminada Progresiva

Entre las micosis sistémicas, es la causa más susceptible de presentarse como FOD, en la mitad de los pacientes aparecen lesiones renales o de mucosas orales, también son frecuentes las anomalías hepáticas y de la médula ósea (anemia y trombocitopenia) (7).

En 1978, se publicó por primera vez una triada notablemente distintiva sobre la CANDIDIASIS DISEMINADA, constituida por: fiebre alta, rash cutáneo difuso eritematoso-papular de 3-5 mm que involucra siempre el tronco y en la mayoría de ocasiones también las extremidades; y, dolor muscular especialmente en las extremidades inferiores, que a veces es tan intenso que el paciente rehusa mover sus piernas. Este síndrome clínico es suficientemente singular para justificar el diagnóstico presuntivo y el uso empírico de terapia antimicótica (28).

## ENFERMEDADES PARASITARIAS

### Toxoplasmosis

Aunque corrientemente se presenta con

fiebre y linfadenopatía, la enfermedad puede comportarse como FOD, si los ganglios afectados son principalmente los retroperitoneales o si no se reconocen las características alteraciones histológicas; es posible también obtener un diagnóstico serológico.

Otras enfermedades parasitarias: Paludismo, Tripanosomiasis, Leishmaniasis y Amebiasis son capaces de asumir la forma de FOD (6, 7, 21, 29).

## ENFERMEDADES NEOPLASICAS

En muchos casos la fiebre se debe a la infección o la obstrucción local producida por el tumor, o a complicaciones post-operatorias; sin embargo, en un número apreciado de casos se debe directamente a la presencia del tumor; el descubrimiento de la fiebre se relaciona más con los casos de enfermedad diseminada. Aunque la fiebre puede manifestarse en cualquier tipo de tumor benigno o maligno, es más común en: neoplasias de riñones, hígado y tejido linfoide.

### Enfermedad de Hodgkin

La fiebre puede ser el principal síntoma y el descubrimiento objetivo temprano en el curso de este padecimiento; especialmente se presenta como FOD cuando la enfermedad es abdominal o retroperitoneal, la elevación de la temperatura es menos común cuando un único o pequeño grupo de ganglios periféricos está afectado; es importante señalar que la fiebre de Pel-Ebstein no es muy común y que la curva térmica de los linfomas no es característica. El diagnóstico es generalmente hecho por biopsia y laparotomía.

### Síndromes Linfoma-símiles.

Varias entidades patológicas han sido descritas, clínica e histológicamente similares a los linfomas no-Hodgkin, pero tienen mejor pronóstico o respuesta diferente a los esteroides o a los agentes antitumorales. Entre estas entida-

des, todas las cuales pueden presentarse como FOD, están: Linfadenopatía Inmunoblástica, Granulomatosis Linfadenóide, Mielosis Megacariocítica Aguda; y en los niños la Enfermedad de Kawasaki.

### Linfoma No-Hodgkin

Generalmente se presenta con fiebre, síntomas no específicos y linfadenopatía; son frecuentes la hepato-esplenomegalia y el dolor óseo. El diagnóstico se logra generalmente por biopsia de un nódulo linfático, pero ésta a menudo es confundida con hiperplasia reactiva o infiltrados linfocíticos atípicos, al menos en etapas iniciales.

### Histiocitosis Maligna

Es una enfermedad infiltrativa, rara y de mal pronóstico, que se presenta con: fiebre, decaimiento, linfadenopatía generalizada y hepato-esplenomegalia. La médula ósea, pulmones y la piel pueden estar involucrados. La biopsia de tejidos es a menudo difícil para definir el diagnóstico, pero una enfermedad febril y rápidamente progresiva y la presencia de células grandes, malignas, primitivas, retículo-endoteliales con predominio histiocítico y eritrofagocitosis deberían dar la respuesta (6, 18).

### Leucemias

No es raro que la Leucemia Aguda, en su inicio, sea confundida con un proceso infeccioso. Las leucemias agudas casi siempre se acompañan de fiebre, algunas veces tan alta como 40.6°C. El diagnóstico es característicamente retrasado debido a la ausencia de células blásticas en la sangre o médula ósea. Sin embargo, los pacientes son usualmente anémicos y leucopénicos y, a menudo, han sido clasificados como preleucémicos. Las leucemias linfocíticas y granulocíticas crónicas pueden ser caracterizadas por fiebre, pero ésta es generalmente debida a una infección concomitante (6).

### Tumores Sólidos

Un invariable rasgo de los tumores sólidos causante de FOD, es la presencia de tumor en el abdomen; el sitio del tumor primario varía ampliamente e incluye neoplasias del riñón, hígado; páncreas, estómago, pleura, pulmones e intestino. En el hipernefroma es notoria la frecuencia de fiebre alta, se ha sugerido que la combinación de hematuria, dolor y fiebre se halló más frecuentemente que el síndrome de hematuria, dolor y masa palpable. El diagnóstico es característicamente hecho por laparotomía, la cual es dirigida a la localización apropiada por la historia clínica, examen físico y estudios no invasivos; sin embargo, en los tumores del hígado el valor de la biopsia percutánea es bien establecido con un promedio de efectividad del 75% (6, 18).

## ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO

El diagnóstico de estas enfermedades solo es difícil en los casos en que la fiebre precede a la aparición de los signos y síntomas habituales.

### Artritis Reumatoidea

En su forma clásica no es difícil reconocerla, pero si estos pacientes inician como FOD, la artritis está ausente en el curso temprano de la enfermedad; estos pacientes tiene primariamente hepato-esplenomegalia, linfadenopatía, rash evanescente, anemia y leucocitosis. El diagnóstico puede ser difícil y solamente se logra después de una observación prolongada, en parte además, porque los test serológicos pueden ser negativos. La Artritis de Lyme ha causado a veces confusión en el diagnóstico (6, 7), se caracteriza por cortos pero recurrentes episodios de inflamación asimétrica en las articulaciones, sobre todo en la rodilla, pueden asociarse a eritema migrans crónico, anomalías neurológicas, miocarditis, elevación de IGM y de VES y se relaciona a la presencia de garrapatas (30).

### **Arteritis de Células Gigantes (polimialgia reumática)**

Es una enfermedad de personas de edad madura (más de 50 años) quienes tienen indicios de fiebre, cefalea y dolor de músculos y articulaciones proximales y del torso, claudicación del maxilar inferior, la Arteritis clara es inusual; en ocasiones la fiebre es el único síntoma. La velocidad de eritrosedimentación tiende a ser elevada y puede haber anemia, leucitosis o eosinofilia. Ocasionalmente las arterias temporal u occipital están inflamadas y son dolorosas, pero usualmente son normales; suelen hallarse defectos visuales o ceguera por compromiso de la arteria de la retina. El diagnóstico puede ser confirmado por biopsia de la arteria temporal. Esta entidad responde muy bien a los corticoides.

## **OTRAS ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO**

### **Periarteritis Nodosa**

Con o sin hepatitis B, clásicamente involucra arterias de pequeño y mediano calibre, así como también enfermedad de vasos grandes, de la aorta y de sus ramas principales. El LED puede también ser causa de FOD (6,7).

## **ENFERMEDADES GRANULOMATOSAS**

### **Sarcoidosis**

Ordinariamente, la fiebre no es característica de esta enfermedad, pero es promitente en una minoría de casos, especialmente en aquellos caracterizados por artralgia, linfadenopatía hilar y lesiones cutáneas que recuerdan el eritema nodoso, o en aquellos con lesión hepática extensa. Se sugiere el diagnóstico por agrandamiento linfático, lesiones oculares e hiperglobulinemia y es confirmado por biopsia de la piel, nódulo linfático, músculos e hígado.

### **Enfermedad Inflamatoria Intestinal**

La Colitis Ulcerativa, Enteritis Regional y la Colitis Granulomatosa pueden presentarse en raras ocasiones en forma atípica con fiebre y sin diarrea y sin dolor abdominal; de igual manera, la Enfermedad de Whipple puede manifestarse por fiebre sin arteritis ni mala absorción.

### **Hepatitis Granulomatosa**

Esta enfermedad de etiología desconocida es una causa relativamente común de FOD, de todos los pacientes con FOD de larga duración (generalmente más de un año), el 8% presentan Hepatitis Granulomatosa; la histoplasmosis diseminada, la cirrosis biliar primaria, la enfermedad de Hodgkin, son responsables del 10 al 15% de casos de Hepatitis Granulomatosa, la biopsia hepática muestra granulomas específicos, la fiebre generalmente calma espontáneamente en un período de semanas o meses; a veces, la defervescencia puede conseguirse con drogas anti-inflamatorias o esteroides, pero debido a que el diagnóstico de tuberculosis no puede ser excluido completamente, los pacientes en quienes se utiliza esteroides deben recibir también medicación anti-tuberculosa (6, 7, 23).

## **CAUSAS MISCELANEAS**

### **Fiebre Medicamentosa**

Es una causa importante de fiebre oculta, es una manifestación común de alergia a drogas, usualmente asociada a otros síntomas y signos de alergia y regularmente a pocas manifestaciones generales y en algunos pacientes puede ser la única manifestación clínica. El diagnóstico de fiebre medicamentosa debe ser tomado en cuenta solamente cuando la posibilidad de infección incontrolada o de super-infección han sido excluidas. El carácter de la fiebre es impredecible, la temperatura corporal puede estar ligera o grandemente elevada y puede ser persistente o intermitente, los escalofríos pueden o no estar presentes. Los medicamentos también producen fiebre no alérgica, con gran frecuen-

cia las reacciones incluyen la acción de Pirógenos Bacterianos o Endógenos, pero a veces, la fiebre es un efecto tóxico directo como en el caso del abuso de anfetaminas.

Tras la interrupción del medicamento, la fiebre raramente persiste más allá de 1 ó 2 días, hasta 4 ó 5 días; este período está relacionado con el tiempo requerido para que la droga sea excretada; no obstante, algunas manifestaciones de alergia medicamentosa pueden persistir por más tiempo. El volver a administrar la droga para comprobar su efecto productor de fiebre es una política discutida (7, 31, 32).

### FARMACOS QUE OCASIONAN FIEBRE

#### Muy frecuentemente

Anfotericina B.  
 Antistaminas.  
 Asparaginasa.  
 Barbitúricos.  
 Sulfato de Bleomicina.  
 Metildopa.  
 Penicilinas.  
 Fentoína Sódica.  
 Procaïnámica.  
 Sulfato de Quinidina.  
 Salicilato.  
 Sulfonamidas.  
 Arsenicales.  
 Laxantes (fenoltateína).

#### Ocasionalmente

Alopurinol.  
 Azatioprina.  
 Céfalosporinas.  
 Cimetidina.  
 Derivados de la Cocaína.  
 Clorhidrato de Hidralazina.  
 Yoduros.  
 Isoniazida.  
 Nitrofurantoinato Sódico.  
 Acido Paraminosalicídico.  
 Propiltiurácido.  
 Rifampicina.

Estreptoquinasas.  
 Sulfato de Estreptomicina.  
 Clorhidrato de Vancomicina.

#### Casi Nunca

Digitálicos.  
 Cloranfenicol.  
 Insulinas.  
 Tetraciclinas.

En algunos casos la exposición ocupacional a químicos puede provocar fiebre persistente. Un caso característico, es la llamada Fiebre por Humo de Polímeros, una reacción idiosincrásica en el individuo que trabaja en contacto con plásticos (18).

#### Embolia Pulmonar Múltiple

El embolismo pulmonar está decreciendo como causa de FOD. La trombosis asintomática de las pantorrillas o de las venas pélvicas pueden causar fiebre prolongada debido a la tromboflebitis o como resultado de embolias pulmonares pequeñas y repetidas. Estas embolias pueden no manifestarse por dolor pleurítico o hemoptisis; pero tos, disnea y vago disconfort torácico están presentes y pueden comprobarse por gammagrafía pulmonar de perfusión, arteriografía selectiva y respuesta clínica adecuada a la anticoagulación. Algunas veces estos pacientes se presentan con Síndrome Nefrótico debido a trombosis de las venas renales (6, 7).

#### Tromboflebitis Pélvica

La presencia de fiebre persistente sin signos de localización en pacientes con antecedentes de parto o de cirugía pélvica, debe sugerir la posibilidad de esta entidad. La administración de Heparina, según Schulman y Zatuchni, produce caída de la temperatura en 48 horas, debido a esta aparente especificidad ellos sugieren el uso de este agente como diagnóstico. Por otro lado la Tromboflebitis Pélvica puede ser causa de FOD al producir embolismo pulmo-

nar (7, 18).

### Episodios Hemolíticos

La mayoría de enfermedades hemolíticas se caracterizan por crisis de fiebre y las crisis hemolíticas agudas pueden dar picos de escalofríos y elevaciones marcadas de temperatura. La dificultad a veces hallada en diferenciar la enfermedad de células falciformes y la fiebre reumática aguda es muy conocida. La presencia de estos desórdenes hemolíticos es sugerida por el más rápido desarrollo de anemia y por la presencia de ictericia y reticulocitosis.

### Hematomas Ocultos

La sangre en espacios cerrados, tales como sitios de traumas remotos particularmente en el área periesplénica, en el pericardio o en el área retroperitoneal, sobre todo en pacientes que reciben anti-coagulantes, puede producir fiebre prolongada. El diagnóstico es importante porque la evacuación del coágulo es a menudo curativa (6).

### Pericarditis no Específicas

Ocasionalmente, esta entidad escapa al diagnóstico y se presenta como FOD.

## ENFERMEDADES HEREDITARIAS

Hay por lo menos cuatro entidades hereditarias que se presentan como FOD. La más común de éstas es la Fiebre Familiar Mediterránea. La Hiperlipidemia Familiar Tipo I puede tener fiebre como síntoma de presentación. La Enfermedad de Fabry, una enfermedad hereditaria del metabolismo de los glicosfingolípidos ligada al cromosoma X, caracterizada por telangiectasias y dolor lancinante, la fiebre puede ser un signo prominente. La Neutropenia Cíclica, a menudo, se presenta como FOD y un pequeño porcentaje de pacientes parecen tener una forma familiar (1).

### Fiebre Familiar Mediterránea

(Poliserositis Paroximal, Poliserositis Familiar recurrente). Causa rara de FOD, se encuentra en personas de ascendencia mediterránea o del Medio Oriente, pero puede ocurrir en cualquier grupo étnico. Es una enfermedad hereditaria que se caracteriza por episodios agudos autolimitados de fiebre, peritonitis, pleuritis, lesiones cutáneas, artritis y tardíamente amiloidosis; sin embargo, ocasionalmente puede presentarse únicamente con fiebre (1, 7, 18).

### Cirrosis de Laennec

La Hepatitis Alcohólica suele constituir causa de FOD hasta en el 18 % de casos. Más de un tercio de los pacientes con Cirrosis Hepática con enfermedad hepatocelular activa, presentan fiebre que oscila entre 38 y 39.5°C y siguen un curso prolongado.

### Tiroiditis Sub-aguda

Aunque el cuadro clásico se presenta con dolor en la garganta, dolor en el cuello, malestar en los oídos y fiebre de grado variado, un número pequeño de pacientes manifiestan solamente una elevación de la temperatura, la presencia de dolor en la glándula es siempre detectable (18).

Otras enfermedades endócrinas, como la Tirotoxicosis enmascarada, la Insuficiencia Suprarrenal primaria o secundaria y el Feocromocitoma pueden ser causa de FOD (7).

## TRANSTORNOS DE LA TERMOREGULACION

En raros casos se presenta fiebre debido a anomalías en los mecanismos de regulación de la temperatura, apareciendo fiebre sin ninguna otra causa o manifestando respuestas exageradas de temperatura durante el curso de otra enfermedad febril. Técnicamente podríamos clasi-

ficarse en esta categoría los pacientes con hipertiroidismo y feocromocitoma, también los medicamentos que inhiben la pérdida de calor (fenotiacinas, fármacos atropínicos) o los que inducen su excesiva producción (hormona tiroidea). Además pueden alterarse los mecanismos termoreguladores por tumores cerebrales, hemorragia intracraneal, meningitis o encefalitis. Las enfermedades hipotalámicas primarias son raras. Este grupo de pacientes presentan fiebres de tipo errático, en agujas con gráficos febriles en los que aparecen picos y valles por encima y por debajo de la temperatura normal. El diagnóstico se hace por exclusión. Algunos pacientes han respondido a la clorpromacina (6,7).

### Hipertermia Oral Esencial

El cuadro predominante de este síndrome es la elevación de la temperatura oral, la cual es igual o ligeramente mayor que la rectal. El desorden no tiene implicación clínica y afecta sobre todo a mujeres y, se aclara al medir la temperatura oral y rectal simultáneamente (18).

## FIEBRE SICOGENA

### Hipertermia Habitual

Se presenta con elevaciones de la temperatura corporal, entre 37.2 y 38°C, de manera regular o intermitente y por meses o años en un paciente que no parece agudamente enfermo; la fiebre de bajo grado y de larga duración puede ser resultado de una enfermedad seria o puede no tener consecuencias reales. Posiblemente hay algunas personas cuya temperatura "normal" está en un promedio más elevado, pero no existe una manera cierta de identificar a tales individuos. Se presenta sobre todo en mujeres jóvenes con base psiconeurótica (fatigabilidad, insomnio, malestar intestinal, dolores vagos, cefáleas). Además problemas emocionales pueden provocar el desarrollo de grados bajos de fiebre (sobre 38° oral) que pueden persistir por meses o años. El diagnóstico de este síndrome puede hacerse con una certeza razonable después

de un apropiado período de observación y estudio; dos procedimientos, a más de la historia clínica sugestiva, son de utilidad: la velocidad de eritrosedimentación es normal y la administración de pequeñas dosis de barbitúricos y el cambio de la situación de vida, resultan en la desaparición de la fiebre.

En los pacientes que han pasado la edad media, a un grado bajo de fiebre deben ser considerados como de causa orgánica.

### Fiebre Facticia

Ocasionalmente los pacientes pueden producir intencionalmente elevaciones de temperatura, generalmente, son mujeres jóvenes y pueden hacerlo mediante autoinfección con bacterias u otros materiales contaminados, o alternando el registro térmico en el termómetro.

Se señalan 4 guías diagnósticas: 1. Falla de la curva térmica que sigue una variación diurna normal. 2. Ausencia de taquicardia en la fase de las espigas térmicas. 3. Caída impresionantemente rápida de la temperatura sin sudoración. 4. Presencia de temperaturas muy altas, fenómeno que es relativamente raro en adultos.

Estos pacientes caen dentro del diagnóstico siquiátrico de "síndrome limítrofe", un estado entre neurosis y sicosis. La presencia del Médico o la Enfermera en el momento del control térmico aclara el problema (6, 18).

## FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO DE VARIAS CAUSAS POTENCIALES

Para documentar esta situación, vamos a referirnos a un caso publicado por Taylor en "Difficult Diagnosis", (18).

Un hombre cuadripléjico de 46 años de edad es nominado para la evaluación de FOD. Seis semanas antes de la admisión sufrió un accidente automovilístico, en el cual presentó una fractura completa del fémur, que fue reparada con una placa y tornillo; laceraciones en el

hígado e intestino, que necesitaron debridamiento, resección e irrigación de la cavidad abdominal. En el post-operatorio se presentó una neumonía con derrame pleural. Fue tratado casi continuamente con cefalotina, gentamicina y más recientemente con ampicilina. El examen físico reveló un paciente cuadripléjico con signos aparentes de consunción, no se halló rash dérmico. Sus ojos, oídos y garganta fueron normales, no presentó rigidez del cuello. La percusión del torax mostró un empañamiento y disminución de los ruidos respiratorios en la base pulmonar derecha. La pared abdominal no estaba enteramente flácida, aunque tampoco fue rígida y no se detectaron masas palpables. La herida abdominal no parecía estar infectada. El área sobre la reparación del fémur estuvo indurada pero no inflamada. No hubo sitios obvios de infección en el sitio de las líneas intravenosas. Su hematocrito fue de 32%. La biometría señaló 16.000 células/mm<sup>3</sup> con aumento de los neutrófilos inmaduros. El análisis de orina mostró muchas células blancas y bacterias, el urocultivo reconoció *Serratia* y *Candida albicans*. La radiografía del tórax mostró una anomalía en el ángulo costofrénico derecho consistente en reacción pleural, líquido o un infiltrado.

Probablemente, el origen de la fiebre de este paciente puede escogerse en base a la evaluación inicial. Primero él puede tener un absceso intra-abdominal, ya que sufrió un trauma del hígado e intestino delgado, con presencia de sangre y contenido fecal en la cavidad peritoneal, un examen del abdomen en un paciente cuadripléjico con infección intra-abdominal puede ser normal; la evaluación para este tipo de abscesos podría incluir ultrasonografía, "scanning" con gallium y tomografía computada. Si los tres procedimientos sugieren el mismo diagnóstico, ellos probablemente son correctos; sin embargo, pueden presentarse discrepancias entre los mismos y hacer difícil la interpretación.

Una segunda área de atención es la anomalía en la base del campo pulmonar derecho; se considera a menudo, que un paciente sin

tos y que no espectora, probablemente no sufre una neumonía bacteriana; aunque, es una regla general buena, puede tratarse de una consideración errada en un paciente cuadripléjico, que tendrá deficiencias mecánicas que dificulten la espectoración. Todavía más evidente en este caso sería la posibilidad de epidemia por una neumonía previa o un proceso abdominal.

La Osteomielitis es otra posibilidad diagnóstica debido al antecedente de fractura contaminada y a la colocación de un cuerpo extraño en el momento de la cirugía, si bien es cierto que la cirugía meticulosa y la terapia antibiótica intra-operatoria reducirían, pero no eliminarían la posibilidad de infección. El dolor en el sitio de la infección, usualmente es un descubrimiento digno de confianza, pero en este paciente estaría ausente por la falta de sensibilidad. Un "scan" óseo no sería útil porque produciría resultados positivos meses después del trauma, pero la radiografía puede mostrar rápidamente Osteomielitis Progresiva y una gammagrafía de gallium fuertemente positiva, mucho tiempo después de la cirugía, puede también ser sugestiva. La desmostración por punción con aguja, de pus en el sitio del área involucrada sería todavía de mucho valor para establecer el diagnóstico.

Una infección del Tracto Urinario podría ser la responsable de la fiebre persistente. El paciente pudo haber tenido una serie de reinfecciones más corrientemente por *Serratia* y *Candida*, o podía haberse desarrollado un absceso perinefrítico con supresión del organismo causal en la orina, por la terapia antibiótica y recolonización de nuevos organismos.

Una infección en el sitio de los catéteres intravenosos podría ser la causa de la fiebre, especialmente si han estado colocados en el mismo sitio por varias semanas como a menudo sucede en casos complicados. Una buena medida para el diagnóstico es remover las líneas y cultivar la parte final del cateter.

Las úlceras de decúbito, con o sin osteo-

mielitis subyacente, son un problema serio en pacientes postrados en cama, éstas pueden estar infectadas por flora mixta, bacterias facultativas y anaerobias y es un problema difícil determinar si son o no la causa de fiebre. Más difícil todavía, es establecer el diagnóstico de osteomielitis subyacente ya que si se utiliza la histología para definir esta enfermedad ninguna de las técnicas standard establecen el diagnóstico con certeza.

Las infecciones relacionadas con transfusiones, tales como hepatitis B, hepatitis no A no B e infecciones por citomegalovirus son también probables causas de fiebre en un paciente que ha recibido varias transfusiones.

Varios orígenes no infecciosos de fiebre deberían ser considerados: la embolia pulmonar merece especial atención en pacientes encamados. La hepatitis alcohólica causa común del FOD, podría haber sido ignorada en este caso. Hay algunas causas inusuales de fiebre que específicamente afectan a cuadripléjicos. La fiebre comenzó poco después del trauma y puede persistir por muchas semanas, el diagnóstico de fiebre cuadripléjica obviamente requiere la exclusión de otras causas identificables. La formación de hueso nuevo alrededor del fémur (llamada formación ósea heterotópica), puede proporcionar descubrimientos clínicos y radiológicos de osteomielitis y se ha dicho causa de fiebre.

La posibilidad de fiebre medicamentosa debe ser observada en pacientes que han recibido una variedad de medicamentos. Nuestro paciente ha recibido antibióticos betalactámicos continuamente; no ha tenido historia previa de alergias o de rash cutáneos, tampoco eosinofilia; sin embargo, como parte de la evaluación los antibióticos fueron discontinuados. La fiebre prontamente cayó y el paciente se mantuvo afebril hasta que fue administrada la ampicilina, la pronta recurrencia de la fiebre afianzó el diagnóstico.

Este complicado caso fue escogido para

ilustrar el principio básico de que la evaluación individual es esencial. El Médico cuidadoso comienza a conocer las anomalías y probables áreas de éstas, en el cuadro clínico específico, más que descartando las causas probables de fiebre (17).

### FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO INEXPLICABLE DE MUCHOS AÑOS DE DURACION

En un 5-10% de pacientes con FOD no se halla causa subyacente alguna, muchos de estos pacientes se distinguen por casi no perder peso durante su permanencia en el hospital (menos de 1 Kg./semana).

La fiebre inexplicable en adultos puede ser dividida en tres grupos:

1. Aquellos en que desaparece espontáneamente y no recurre.
2. Aquellos en que desaparece, pero recurre sin explicación.
3. Aquellos en que persiste en asociación con debilitamiento, pero que responde a la administración empírica de aspirina o glucocorticoides.

Este último grupo posiblemente incluye pacientes con enfermedades semejantes a la Arteritis Temporal, Sarcoidosis o Hepatitis Granulomatosa, en los que las biopsias fueron negativas. La ausencia de pérdida de peso se ha dicho es un hecho favorable cuando no se halla la causa de fiebre.

La FOD que ocurre a intervalos regulares, ha sido incluida bajo la rúbrica de fiebre periódica. Dinarello y Worff, afirman que solamente los casos asociados a Neutropenia Cíclica, han sido bien documentados en estudios recientes, aunque la Enfermedad de Hodgkin puede tener también tal presentación.

Una variada proporción de casos continúa inexplicada; la proporción puede alcanzar

30-42% en casos pediátricos, debido a la resolución espontánea y sin recurrencia. Generalmente una pequeña proporción de casos de adultos permanecen inexplicables y podrían corresponder a infecciones virales prolongadas que semejarían mononucleosis infecciosa, infecciones por citomegalovirus, virus de la hepatitis o adenovirus, cuyos agentes no han podido ser aislados.

Otro grupo podría responder al tratamiento con antibióticos y presumiblemente podría corresponder a infecciones bacterianas ocultas. Finalmente, deberían considerarse los casos de fiebre facticia (6, 17). En raros casos, la fiebre puede persistir y producirse el fallecimiento, sin que se descubra la etiología ni por necropsia detallada (18, 19, 33, 34).

### EVALUACION DIAGNOSTICA

La evaluación debe empezar con las características clínicas y epidemiológicas de cada paciente. Se reconocen muchas causas diferentes de FOD; por lo tanto, hay muchas maneras diferentes de evaluar al paciente febril y no se puede delinear un único plan para el estudio sistemático de cada problema en la fiebre inexplicada.

El procedimiento con más posibilidades de éxito (según algunos autores), en la valoración de FOD consiste en la búsqueda ordenada, lógica y sistemática de las causas de fiebre de origen desconocido. Debe distinguirse entre una enfermedad de inicio reciente y una FOD; en la primera, el examen y los estudios habituales pueden descubrir una enfermedad evidente, o bien la fiebre puede ser autolimitada y resolverse espontáneamente en un corto plazo (7, 35).

El algoritmo en la evaluación de pacientes con FOD empieza con una historia completa que debe incluir factores médicos, sociales y ocupacionales; es importante, la información acerca de viajes, hábitos, exposición a animales; así como también, operaciones previas, inges-

tión de drogas incluyendo alcohol, historia médica pasada, inicio y desarrollo cronológico y contacto con personas enfermas.

El examen físico debe ser cuidadoso, metódico y completo y necesita incluir: cuantificación cuidadosa de la fiebre, examen oftalmoscópico, rectal, ginecológico, testicular, exploración de la piel, úlceras de decúbito, uñas, articulaciones, tiroides, ganglios linfáticos, búsqueda de soplos cardíacos, de masas abdominales, de visceromegalias, valoración de las vías intravenosas (6, 17).

Una buena opción, sobre todo cuando se sospecha que la causa de FOD es infecciosa, es revisar sistemáticamente el cerebro, meninges, faringe, senos paranasales, mediastino, pericardio, endocardio y cavidad torácica, debajo del diafragma, en el hígado y bazo, en los riñones o alrededor de los mismos, en la cavidad abdominal, pelvis, área perirectal, próstata, huesos y tejidos blandos (22).

Los estudios de laboratorio de rutina como biometría hemática, química sanguínea, radiografías rutinarias, electrocardiogramas, análisis de orina, así como hemocultivos y urocultivos, son parte de la evaluación básica en el paciente febril. Es importante poner atención en la calidad de los especímenes y en los finos detalles en la interpretación de los resultados.

La valoración hematológica es a menudo anormal, mostrando: anemia, leucopenia, trombocitopenia o trombocitosis y elevación de la VES, ninguno de los cuales es dato específico. Los frotis sanguíneos son raramente diagnósticos. Los exámenes químicos son raramente útiles, aún las enzimas séricas que indican enfermedad infiltrativa hepática, como la fosfatasa alcalina o la 5 nucleotidasa son a menudo normales, inclusive en presencia de enfermedad hepática. Los test inmunológicos casi nunca son de utilidad. Los hemocultivos raramente contribuyen al diagnóstico de FOD y en ningún caso más de 6 muestras se deben enviar. Frotis y cul-

tivos de pus son útiles. Cultivos para anaerobios deben efectuarse en todos los abscesos. Los cultivos para micobacterias continúan siendo el soporte en el diagnóstico de los bacilos ácido resistentes. Estudios serológicos son útiles en las infecciones por citomegalovirus y en amebiasis. Aglutinaciones febriles rutinarias son raramente útiles.

Estudios radiográficos de tórax y urogramas intravenosos son de mucha utilidad en el diagnóstico de FOD, así como también radiografías gastrointestinales, colangiografías de cualquier tipo, aortogramas y linfangiogramas son útiles solamente si hay guías que indiquen claramente la posibilidad de anormalidad en el órgano o sistema a ser visualizado.

La ultrasonografía, una técnica que se halla en voga para detectar masas abdominales, renales, retroperitoneales o pélvicas, presenta comúnmente falsos positivos y falsos negativos, pero es un método relativamente barato, no invasivo y puede ser el método de elección en la visualización de vesícula y árbol biliar.

De todos los estudios gamagráficos, el "scan" hepato-esplénico con tecnecium sulfocoloidal se mantiene como el más útil. "Scanning" con leucocitos marcados con Indio III puede ser más seguro en el diagnóstico de abscesos abdominales. El "scan" pulmonar puede revelar embolia pulmonar y simultáneamente "scans" de hígado y de pulmón son útiles en delinear abscesos subfrénicos. El "scan" óseo puede detectar metástasis óseas y osteomielitis más rápidamente que las radiografías. El "scan" renal se utiliza en el diagnóstico de hipernefroma.

La tomografía computarizada es útil en la detección de abscesos subfrénicos, abdominales y pélvicos y es el método más efectivo para visualizar el retroperitoneo (nódulos linfáticos, tumores o hematomas) (6, 17).

Las biopsias del tejido afectado a menudo son el mejor medio para lograr un diagnóstico definitivo. La biopsia de la médula ósea es útil,

no solamente en clarificar la histología natural de la médula, sino también para demostrar procesos patológicos, como metástasis, granulomas (tuberculosis miliar, brucelosis, histoplasmosis diseminada) y para cultivos, es una localización donde la muestra ciega es productiva. La biopsia con aguja de hígado, a menudo anormal, tiene baja producción diagnóstica (apenas una cuarta parte tienen valor diagnóstico definitivo en pacientes con FOD), es inútil en el diagnóstico de procesos retículoendoteliales malignos, pero es útil en enfermedades granulomatosas, hepatitis granulomatosa, hepatitis alcohólica, procesos malignos primarios o metastáticos; raramente ayuda en el diagnóstico si no se hallan alteraciones en las pruebas de función hepática. Las biopsias de otros tejidos que aparecen anormales en el examen físico o en los estudios no invasivos son más probablemente útiles que las biopsias de tejidos a ciegas; éstas incluyen biopsias de pulmón, músculos, piel, mucosa gastrointestinal, hueso y arterias. La biopsias de nódulos linfáticos son útiles en el diagnóstico de muchas enfermedades incluyendo los linfomas, cancer metastático, tuberculosis, infecciones micóticas, linfadenitis y toxoplasmosis; los ganglios inguinales son notoriamente insatisfactorios para las biopsias. Los tejidos obtenidos deben ser cultivados (7, 17).

El valor de la laparotomía exploratoria en el diagnóstico de FOD es discutido, algunos autores indican que se establece el diagnóstico en una tercera parte de pacientes; sin embargo, este método ha sido defendido como la manera de diagnóstico más definitiva, pero su valor se manifiesta solamente cuando los otros métodos diagnósticos apuntan el abdomen, como posible origen de la enfermedad. La exploración a ciegas del abdomen, simplemente porque el diagnóstico es obscuro, es una práctica pobre; no obstante, si después de un estudio intensivo, la causa de la fiebre sigue desconocida, el Médico deberá decidir entre el control clínico del paciente, el comienzo de una terapéutica de prueba, o una laparotomía exploradora (6, 7, 18, 21).

La terapéutica de prueba, a pesar de ser una práctica común el dar antibióticos a pacientes con cuadro febril no identificable, nunca debe sustituir a la investigación completa y minuciosa de FOD. El uso empírico de antimicrobianos y/o esteroides no es solamente peligroso por el riesgo de reacciones serias (toxicidad de la droga, super-infección, interferencia con el diagnóstico correcto), sino que puede engañar porque una caída de la temperatura puede ser puramente fortuita o resultado del efecto antipirético de los corticoides, dando una falsa sensación de seguridad diagnóstica. Si de todas maneras, la terapéutica de prueba es instituida, ella debería ser lo más específica posible. Ejemplo: isoniazida o etambutol para tuberculosis, aspirina para la fiebre reumática, metronidazol para la amebiasis, penicilina y gentamicina para la endocarditis enterocócica, cloranfenicol para la bacteremia salmonelósica (6, 18), cloroquina-emetina para absceso hepático amebiano, porque los abscesos piógenos pueden responder temporalmente al metronidazol (6).

### MANEJO DE LA FIEBRE

Un hecho muy importante y a menudo pasado por alto, es el seguimiento clínico de la enfermedad del paciente. Esto involucra rediscusión de la historia, antecedentes y repetición frecuente del examen físico y de los exámenes bioquímicos y radiográfico seleccionados. En efecto, en circunstancias en las que el diagnóstico no es todavía aparente, después de dos o tres semanas de investigación cuidadosa, es una buena práctica "readmitir al paciente", esto es: obtener una historia, realizar un examen físico y trazar un plan de investigación, como que el paciente fuese visto por primera vez (18).

Las drogas anti-piréticas son raramente esenciales para el bienestar del paciente y pueden obscurecer el efecto de la terapéutica específica o el curso natural de la enfermedad. Hay situaciones en las cuales es de vital importancia disminuir la temperatura corporal; por ejemplo: golpe de calor, hipertermia post-ope-

ratoria, delirium debido a hiperpirexia, ataques epilépticos o shock asociado con fiebre y falla cardíaca; para lo cual se puede utilizar frazadas frías alternativamente, baños de esponja sobre la superficie corporal con solución salina fría o la aplicación de compresas frías en la piel y frente. No hay ventajas en usar alcohol, el uso de enemas helados, lavados gástricos y fluidos intravenosos tienen pocas ventajas sobre los métodos de enfriamiento exterior. Cuando la temperatura interna elevada está combinada con vasoconstricción cutánea, como en el golpe de calor o en la hipertermia post-operatoria, las medidas de enfriamiento deben ser combinadas con masajes de la piel para lograr sangre en la superficie donde puede ser enfriada. La inmediata inmersión en una bañera con agua helada debe considerarse como un procedimiento emergente para salvar la vida en pacientes con golpe de calor, si la temperatura corporal excede a los 42.2°C. Si se dispone de frazadas frías, éstas son preferibles a las inmersiones en hielo, en la mayoría de los casos.

En algunas circunstancias, los métodos para reducir la fiebre pueden llevar a la hipotermia, esto sucede a menudo cuando conjuntamente se administran fenobarbital, clorpromazina, o grandes dosis de corticoides; estos agentes tienen un efecto central en la termoregulación. Las drogas anti-piréticas, como la aspirina (0.3 - 0.6 gr.) o acetaminofen... (0.5 gr.), a menudo son empleadas para disminuir la temperatura, particularmente si el paciente no se encuentra confortable o si la fiebre es un gran riesgo. Los anti-piréticos reducen la temperatura en 3 a 6 horas y se acompaña de diaforesis, disminución de la presión sanguínea y el subsecuente retorno de la fiebre acompañada de escalofríos, que puede ser mitigada por la administración de las drogas regularmente, con intervalos de 2 a 3 horas. Aunque los esteroides adreales son también potentes antipiréticos deben usarse con precaución por su tendencia a precipitar caídas bruscas de la temperatura, acompañadas de hipotensión; la capacidad de estas drogas para enmascarar otras manifestaciones de infección

también constituye una relativa contra-indicación.

El disconfort puede aliviarse en muchos pacientes por la administración intravenosa de sales de calcio, este procedimiento es útil tratándose de temblor y escalofríos, pero no influye en el grado de fiebre. La rigidez sévera a veces necesita ser abolida con morfina (10 - 15 mg. Sc), o con clorpromazina parenteral.

Los cambios fisiológicos secundarios en la temperatura alta y prolongada pueden incluir: acidosis, hipovolemia, arritmias cardíacas, alcalosis respiratoria y anomalías electrolíticas.

Los métodos ideales para reducir la temperatura corporal combinan el uso de anti-piréticos, los cuales bajan el "set-point" hipotalámico y los métodos físicos que promueven la disipación del calor (1, 6).

### PRONOSTICO

La aplicación inteligente de los métodos diagnósticos debería proporcionar una respuesta en aproximadamente el 90% de pacientes con FOD. El promedio de mortalidad es alto en pacientes ancianos, debido particularmente a que las neoplasias son la causa principal de FOD en este grupo de edad. Afortunadamente, la mayoría restante de los pacientes responden a tratamientos médicos o quirúrgicos, o se recuperan espontáneamente. De quienes han llegado a la autopsia (cerca del 10%), menos de la mitad han tenido una enfermedad potencialmente curable. De los pacientes con FOD no diagnosticados, en general, el pronóstico parece ser bueno ya que el paciente alcanza su estado afebril en el curso de los 6 meses de observación, sin que en este tiempo se halle la causa de la fiebre (6,7)

### BIBLIOGRAFIA

1. Wyngaarden, J.: *Textbook of Medicine*. 16 th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1982. 1392-1395, 1904-1906.
2. McBride's, T.: *Signs and Symptoms*. 6 th ed. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1983. 442-461.
3. Youmans, G.: *The Biologic and Clinical Basis of Infectious Diseases*. 1a. ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1975, 99-107.
4. Interleukin-1 in Defence of the Host. Editorial. *The Lancet*, 2, 8454: 533-538, 1985.
5. Wyngaarden, J.: *Textbook of Medicine*. 17 th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1985, 1470-1473.
6. Harrison's, T.: *Principles of Internal Medicine*. 10 th ed. McGraw-Hill International Book Company, Tokyo, 1983. 57-65, 1182-1187.
7. Stein, J.: *Medicina Interna*. 1a. ed. Salvat Editores S.A., Barcelona, 1983, 1217-1222.
8. Atkins, E.: Fever. *N. Engl. J. Med.*, 286: 27-34, 1972.
9. Roberts, T.: Temperature Control in Fever. *The Lancet*, Nov. 14: 1015-1018, 1970.
10. Bernheim, H.: Fever: Pathogenesis, Pathophysiology, and Purpose. *Ann. Intern. Med.*, 91: 261-270, 1979.
11. Dinarello, Ch.: Molecular Basis of Fever in Humans. *Am. J. Med.*, 72: 799-810, 1982.
12. Richard, E.: Interferon: Immunobiology and Clinical Significance. *Ann. Intern. Med.* 96: 80-93, 1982.
13. Baracos, V.: Stimulation of Muscle Protein Degradation and Prostaglandine E2 Release by Leukocytic Pyrogen (Interleukin-1). *N. Engl. J. Med.*, 308: 553-558, 1983.
14. Clowes, G.: Muscle Proteolysis Induced by a Circulating Peptide in Patients with Sepsis or Trauma. *N. Engl. J. Med.*, 308: 545-552, 1983.
15. Stites, D.: *Basic Clinical Immunology*. 5th ed. Lange Medical Publications, California, 1984, 86-103.
16. Bendtzen, K.: Demonstration of Circulating Leukocytic Pyrogen/Interleukin-1 During Fever. *N. Engl. J. Med.*, 310: 596, 1984.
17. Taylor, R.: *Difficult Diagnosis*. 1a. ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1985, 175-184.

18. Molavi, A.: Persistent Perplexing Pyrexia: Some Comments on Etiology and Diagnosis. *Med. C. N. Am.*, 54: 379-395, 1970.
19. Fernández-Nogués, F.: Fiebre de Origen Desconocido: Estudio del Síndrome y Casuística Personal. *Med. Clin. (Barcelona)*, 79: 311-317, 1982.
20. Munar, M.: Las Llamadas Fiebres de Origen Desconocido: Precisiones Conceptuales y Terminológicas. *Med. Clin. (Barcelona)*, 78: 118-119, 1982.
21. Barbado, F.: Fiebre de Origen Desconocido. Análisis de 100 casos. *Med. Clin. (Barcelona)*, 76: 8-13, 1981.
22. Harvey, M.: *Tratado de Medicina Interna*. 20a ed. Nueva Editorial Interamericana, México, 1984, 910-922.
23. Sánchez, A.: Granulomatosis Hepática y Fiebre de Origen Desconocido. Estudio de 23 casos. *Rev. Clin. Esp.*, 170: 101-104, 1983.
24. Kreger, B.: Gram-Negative Bacteriemia. *Am. J. Med.*, 68: 332-343, 1980.
25. Murray, H.: Fever with Dissecting Aneurysm of the Aorta. *Am. J. Med.*, 61: 140-143, 1976.
26. Douglas, A.: Fever During Treatment of Infective Endocarditis. *The Lancet*, 1: 1341-1343, 1986.
27. Kisslo, J.: Ecografía de la Válvula Mitral. *C. Med. N. Am.*, 2: 223-234, 1980.
28. Jarowski, Ch.: Fever, Rash and Muscle Tenderness. *Arch. Int. Med.*, 138: 544-546, 1978.
29. Mahmoud, A.: A Physician's Guide to the Diagnosis of Common Parasitic Infections. *Med. C. N. Am.*, 67: 253-258, 1983.
30. Andrews, G.: *Diseases of the Skin*. 7th ed. Igaku-Shoin/Saunders, Tokyo, 1982. 153.
31. Alanis, A.: Adverse Reactions Associated with the Use of Oral Penicillins and Cephalosporins. *Med. C. N. Am.*, 67: 113-129, 1983.
32. VanArsdel, P.: Conceptos Actuales sobre la Alergia por Medicamentos. *C. Med. N. Am.*, 5: 1101-1116, 1981.
33. Barbado, F.: Fiebre Idiopática Autolimitada. Estudio de 20 casos. *Med. Clin. (Barcelona)*, 76: 14-17, 1981.
34. Barbado, F.: Fiebre de Origen Desconocido de Larga Evolución. *Med. Clin. (Barcelona)*, 76: 405-407, 1981.
35. Samity, A.: Clinical Manifestations of Disease in the Elderly. *Med. C. N. Am.*, 67: 333-344, 1983.