

FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO

Carlos de la Fuente Gutiérrez
Manuel Montes Lluch

Introducción (1, 2)

La fiebre es un aumento de la temperatura corporal por encima de los límites normales causada por un efecto primario hipotalámico. En comparación con el adulto joven, la temperatura corporal media y la amplitud de las oscilaciones de temperatura que ocurren durante el ciclo circadiano diario disminuyen en el anciano, sobre todo en el anciano frágil. La temperatura considerada como fiebre en el anciano varía dependiendo del lugar anatómico de medición, cuyos límites superior e inferior se fijan en recto (37,5 °C) y en la axila o membrana timpánica (37,2 °C), respectivamente (tabla 1). Tal vez esa temperatura sea demasiado baja en la práctica clínica, ya que la temperatura puede aumentar casi medio grado de forma fisiológica durante la tarde. Es por ello que se prefiere utilizar la cifra de 37,8 °C como criterio operativo, si bien, la temperatura en pacientes asintomáticos con una medición entre 37,2 y 37,8 °C debe controlarse mediante varias tomas en las 24 horas siguientes. En todo caso, un aumento de la temperatura superior a 1,3 °C sobre la temperatura corporal basal, independientemente de la cifra y el lugar de medición se considera también fiebre, motivo por el cual es conveniente tener registros actualizados de la temperatura corporal en condiciones normales de los ancianos en riesgo.

Tabla 1. Límite inferior de temperaturas consideradas como fiebre en el anciano según el lugar de medición

Lugar de medida	Grados centígrados
Rectal	37,5
Oral	37,3
Axilar	37,2
Conducto auditivo externo	37,2

Alteración de la respuesta febril en el paciente anciano

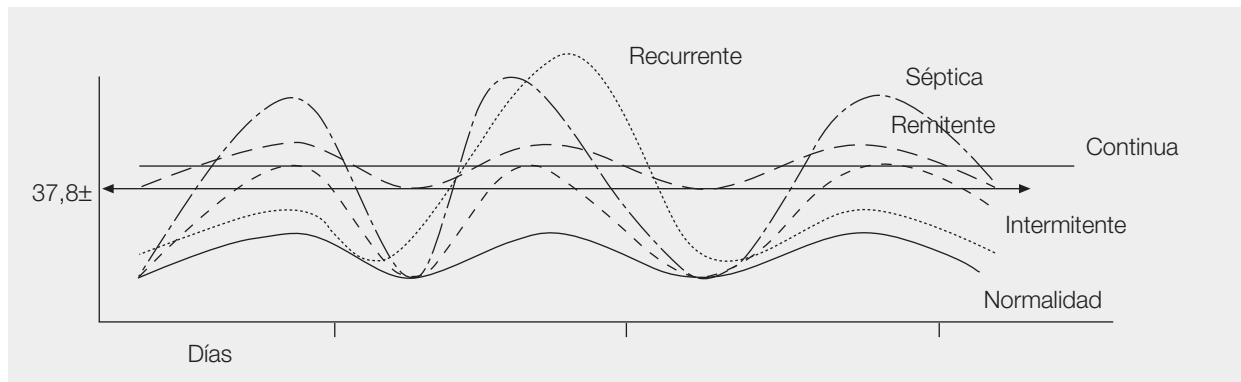
La fiebre es una respuesta inflamatoria del organismo ante la agresión por distintas causas, entre las cuales destaca la causa infecciosa. El aumento de la temperatura corporal dificulta el normal funcionamiento bacteriano, aunque conlleva un gasto energético y una alteración de las funciones corporales, que no puede tolerarse durante un período prolongado. En el anciano se describe una disminución de la respuesta febril ante agentes infecciosos. Esta situación puede tener relación con dificultades a la hora de medir la temperatura: pérdida de masa muscular que dificulta la correcta medida de la temperatura axilar, sequedad bucal cuando la toma se realiza oral, falta en ocasiones de colaboración, etc. Pero aun incluyendo estas variables, entre el 20 y el 30% de los pacientes ancianos con infecciones virales o bacterianas importantes no muestran fiebre, incluso cuando presentan cuadros clínicos tan serios como colecistitis o neumonía. Las razones de esta disminución de la respuesta son complejas e incluyen una menor tasa metabólica, modificaciones en la respuesta a pirógenos endógenos y dificultades para obtener una correcta respuesta vasomotora.

La toma frecuente de fármacos que alteran la respuesta febril fisiológica (antiinflamatorios no esteroideos, corticoides, paracetamol) para el tratamiento de enfermedades muy frecuentes en el anciano añade un factor de confusión extra a la hora de determinar la existencia o no de un síndrome febril. Esta situación tiene algunas implicaciones importantes. La ausencia de fiebre provoca con frecuencia un retraso en el diagnóstico y tratamiento de infecciones, lo que, unido al aumento de patologías concomitantes, puede favorecer el incremento de la morbimortalidad que las infecciones producen en el anciano (3).

Tipos de fiebre (4)

De forma clásica se describen varios patrones en la presentación de la fiebre (figura 1):

Figura 1. Tipos de fiebre



- Intermitente. Aparece una exageración del ritmo circadiano, con temperaturas normales por la mañana y fiebre vespertina, con incrementos de más de 1 °C respecto a la mañana. Si el incremento de temperatura es muy marcado, se denomina fiebre séptica. Es característica de la fiebre de origen bacteriano, por fármacos o por neoplasia.
- Continua. Temperatura elevada (mayor a 37,8 °C) casi sin variaciones horarias, con oscilaciones inferiores a 1 °C.
- Remitente. La temperatura mantiene en cierta medida el ritmo circadiano, pero sin llegar nunca a cifras normales. Este patrón es característico de infecciones víricas u otros procesos no infecciosos. La tuberculosis puede manifestarse de este modo, pero también de forma intermitente o incluso con una inversión del ritmo circadiano fisiológico.
- Recurrente. Aparece durante uno o varios días desapareciendo posteriormente para volver a aparecer. El ejemplo clásico es la malaria (fiebres cuartanas, fiebres tercianas), aunque también ocurre en otras enfermedades infecciosas (brucelosis, borreliosis...) y no infecciosas, como la enfermedad de Hodgkin, con ciclos de tres a 10 días (fiebre de Pel-Ebstein) y en la neutropenia febril (ciclos de 21 días).

Hipertermia

La hipertermia es un aumento de la temperatura corporal en la que no existe una disfunción del hipotálamo. No hay ritmo circadiano y la temperatura suele ser muy elevada, hasta 41,5 °C. Se produce una alteración en la capacidad de eliminación del calor, bien por las características ambientales bien por fármacos, o, lo que es más habitual, por una conjunción de ambos. En este apartado podemos incluir:

Golpe de calor

El golpe de calor clásico es un cuadro típico del paciente anciano. No hay relación con el ejercicio físico. En situaciones de calor ambiental y de humedad elevada, la presencia de una serie de circunstancias favorece su aparición:

- Disminución de las respuestas fisiológicas a la deshidratación y al aumento de la temperatura. La disminución de las sensaciones de sed y calor están asociadas al envejecimiento.
- Alteración de la autonomía personal. Limitación al acceso a líquidos, imposibilidad de desabrigarse sin ayuda, postración en habitaciones mal ventiladas...
- Fármacos que alteran la homeostasis: anticolinérgicos, diuréticos, agentes dopaminérgicos, sedantes.

Hipertermia por fármacos

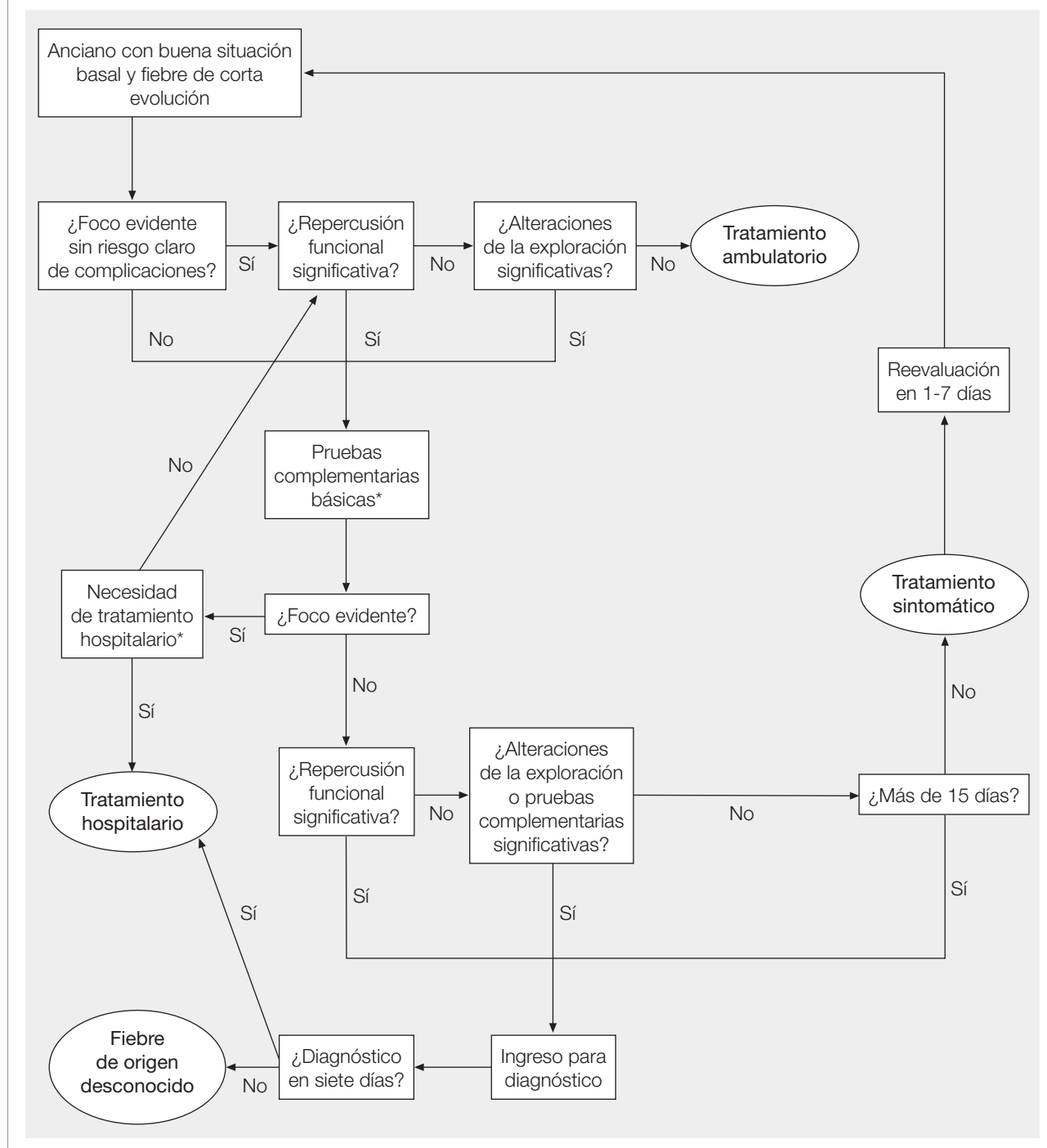
Los principales fármacos implicados en la producción per se de hipertermia en el anciano son los antidepresivos tricíclicos, la fluoxetina y los neurolepticos. Estos dos últimos pueden provocar el síndrome neuroleptico maligno, en el cual aparece rigidez, hipertermia y trastornos vegetativos. Mucho menos frecuente es la hipertermia maligna por anestésicos.

Endocrinopatías

El feocromocitoma y la tirotoxicosis también producen hipertermia, en el contexto de un cuadro tórpido muchas veces atípico.

Tratamiento de la hipertermia

El tratamiento estándar consiste en las medidas habituales de soporte y el enfriamiento corporal con medios físicos. Es conveniente el uso de clorpromazina para evitar escalofríos. Así mismo, en el caso de

Figura 2. Evaluación del anciano con fiebre

existir cuadros secundarios a fármacos, existen tratamientos específicos (agentes dopaminérgicos en el síndrome neuroléptico maligno, relajantes musculares en la hipertermia maligna).

Aproximación diagnóstica al anciano con fiebre (figura 2)

Las claves decisorias para determinar la ubicación del anciano con fiebre son la repercusión que ésta

tenga en la situación funcional y los signos de alarma en la exploración y pruebas complementarias realizadas. Cuando el foco es claro, por ejemplo, una infección respiratoria, y no existe repercusión funcional de importancia es norma realizar la exploración física y en ausencia de alteraciones llamativas realizar un seguimiento ambulatorio. Sin embargo, toda alteración importante o prolongada de la situación funcional precisa una valoración pormenorizada y precoz, habitualmente comenzando en el servicio de urgencias.

Cuando el anciano presenta fiebre, es muy probable que ésta sea secundaria a una enfermedad grave. Más de tres cuartas partes de los mayores de 65 años que acuden al servicio de urgencias con fiebre acaban precisando tratamiento hospitalario, y más de la mitad de estos pacientes que precisan finalmente ingreso no presentan otros síntomas claros de alarma aparte de la fiebre. Por lo tanto, el anciano con fiebre en el servicio de urgencias necesita una evaluación cuidadosa (5).

Historia clínica

La historia clínica es extremadamente importante en la evaluación de fiebre cuando no existe un foco claro. Aparte de la evaluación de la situación funcional basal, debe incidirse en los siguientes aspectos:

- *Antecedentes personales.* Alergias a fármacos y animales, hábitos tóxicos (alcohol). Enfermedades previas que alteren la respuesta a la infección o puedan sugerir foco (diabetes, valvulopatías, enfermedades hematológicas y reumatológicas, trastornos neurológicos, tuberculosis, cirugías abdominales, enfermedades del tracto urinario, etc.). Manipulaciones quirúrgicas recientes (dentales, sondajes, podología, etc.). El contar con una temperatura corporal basal reciente, detallando la forma de medición de la misma, puede ser un dato valioso.
- *Tratamiento actual.* Con especial atención a los fármacos de reciente introducción, así como a los modificadores de la respuesta al dolor y a la deshidratación (analgésicos, diuréticos...) y los que de por sí pueden producir disregulación en la temperatura (ver hipertermia por fármacos).
- *Enfermedad actual.* Cronología y patrón de la fiebre, síntomas y signos focales (urinarios, respiratorios, neurológicos, abdominales), repercusión en la situación funcional y en el estado general, contacto con personas, animales o insectos, existencia de síndrome constitucional, etc.

Exploración física

La exploración en el paciente anciano cuenta con la desventaja de la coexistencia habitual de diferentes enfermedades, con frecuencia crónicas y estables, que distorsionan los hallazgos recogidos en la exploración física. Sólo realizando una buena elaboración de la situación funcional basal, si es necesario con la colaboración del cuidador principal, así como con una buena comunicación entre los distintos niveles asistenciales (médico de familia —médico de urgencias— especialistas) pueden, en parte, soslayarse estos pro-

blemas. Lo importante es detectar los hallazgos de nueva aparición que puedan ayudar a encontrar el origen de la fiebre. En este sentido puede ser útil:

— Constantes vitales:

- *Temperatura actual:* si hay dudas de la toma correcta en axilas valorar la temperatura rectal (la temperatura rectal normal es 0,5-0,7 °C más elevada que la axilar). La toma de temperatura electrónica en tímpano es otra opción que puede ser útil en ausencia de colaboración.
- *Frecuencia respiratoria:* una frecuencia respiratoria mayor de 30 por minuto sugiere gravedad. En el anciano es más útil la medición de la saturación basal de oxígeno mediante un saturímetro digital (normalmente por encima del 90%), ya que no es infrecuente la hipoxemia con frecuencia respiratoria normal.
- *Frecuencia cardíaca:* más de 120 lpm es criterio de gravedad.

- *De forma general:* aseo personal, limpieza de ropa. Estado de nutrición.
- *Piel:* datos de deshidratación (en mucosas; el signo del pliegue no es útil en ancianos), presencia de úlceras por presión, úlceras venosas, signos de rascado y escabiosis, erupción cutánea, hematomas con datos inflamatorios, zonas de punción con flebitis...
- *Cabeza y cuello:* rigidez nuchal, enrojecimiento faríngeo, signos de sinusitis, exploración de oídos externo y medio, existencias de nódulos y adenopatías, palpación de arterias temporales.
- *Auscultación cardíaca:* arritmias (la fiebre favorece la aparición de fibrilación auricular), soplos de nueva aparición.
- *Auscultación pulmonar:* signos de la presencia de un infiltrado pulmonar, ruidos de secreciones de vías altas.
- *Abdomen:* presencia de ruidos, dolor a la palpación, signos de defensa peritoneal. El tacto rectal puede ser útil en la prostatitis.
- *Genitales externos:* en casos seleccionados puede precisarse la realización de una exploración ginecológica completa.
- *Extremidades:* presencia de artritis, datos de trombosis venosa, alteraciones en planta del pie, hallus valgus, lesiones ungueales.
- *Exploración neurológica:* nivel de conciencia, orientación (la fiebre de cualquier foco puede provocar alteraciones del nivel de conciencia y confusión), focalidad neurológica, alteraciones del tono muscular (rigidez, temblor de nueva aparición pueden señalar hacia hipertermia farmacológica). No hay que confundir rigidez y

temblor con los escalofríos que aparecen con la fiebre (6).

Pruebas complementarias básicas

Las pruebas diagnósticas deben tener en cuenta el diagnóstico de sospecha, el nivel de cuidados que precisa el enfermo en relación con su situación basal y los deseos del paciente. Las pruebas básicas, a realizar en todo anciano con buena situación basal que consulta por fiebre sin foco aparente, y cuya existencia se confirma en el momento de la exploración son:

- Hemocultivos seriados: es deseable la extracción de sangre para cultivos en el paciente febril antes de iniciar tratamiento antibiótico. Estos cultivos suelen serarse en al menos tres ocasiones, con media hora de diferencia entre ambos.
- Hematología: recuento leucocitario y fórmula, número de plaquetas (disminuyen en sepsis), niveles de hemoglobina.
- Bioquímica: función renal e iones (posible deshidratación), pruebas de función hepática, glucosa.
- Radiografía simple de tórax: es muy útil comparar con radiografías previas para confirmar la aparición de nuevas imágenes.
- Orina: sistemático, sedimento y urocultivo. Puede ser preciso la utilización de una sonda corta o un capuchón recolector.

De la historia clínica y de los resultados de las pruebas complementarias habitualmente derivan pruebas más específicas (ecografía abdominal, análisis de esputo, etc.).

Necesidad de tratamiento hospitalario en el anciano con fiebre de foco conocido (7)

La indicación de ingreso se basa en la situación basal funcional y la concurrencia de distintos criterios:

- Criterios de gravedad particulares en cada situación. Están definidos los criterios de gravedad para los cuadros infecciosos más comunes (tabla 2).
- Repercusión importante en la homeostasis (deshidratación, síndrome confusional...).
- Ubicación del foco infeccioso con gran riesgo de complicaciones: abdominal, sistema nervioso central, articular, corazón o grandes vasos.
- Necesidad de tratamiento parenteral.
- Datos de sepsis grave (hipotensión [TAS < 90 mmHg o TAD < 60 mmHg], shock, afectación de otros órganos).
- Gran repercusión en la situación funcional.
- Imposibilidad de tratamiento en domicilio (falta de soporte social).

Tabla 2. Criterios de gravedad específicos para las infecciones más comunes

Neumonía

- Insuficiencia respiratoria (pO_2 menor a 60 mmHg respirando aire ambiente).
- Taquipnea (más de 30 respiraciones por minuto).
- Radiografía de tórax con afectación de más de un lóbulo, derrame o cavitación.
- Antecedente de aspiración o sospecha clínica de la misma.
- Evolución desfavorable a pesar de tratamiento.

Pielonefritis aguda

- Diabetes mellitus.
- Insuficiencia renal significativa.
- Anomalía de la vía urinaria.
- Sonda urinaria.

Fiebre de origen desconocido (FOD)

Introducción

Teóricamente toda causa desencadenante de piroxia, entendiendo por tal cualquier proceso fisiológico o patológico que apareja una elevación anormal de la temperatura corporal, ha sido en algún momento de la historia de origen desconocido. A medida que el hombre desentraña las principales causas de fiebre, también acota su ignorancia sobre las mismas. Este desconocimiento desemboca en la identificación de la Fiebre de origen desconocido (FOD) como un síndrome clínico con entidad propia a partir de su definición en la segunda mitad del siglo xx. Desde entonces hasta el momento presente, han sido identificadas más de 200 causas originarias de FOD, de las cuales aun las diez de mayor frecuencia no consiguen explicar el 30% del total de los casos acaecidos. Esta probabilidad apriorística tan baja es la causante del bajo poder predictivo, tanto positivo como negativo, de la gran mayoría de las pruebas dirigidas a su diagnóstico. Por otra parte y paradójicamente, las causas idiopáticas de este síndrome parecen aumentar si se comparan las series de casos iniciales con las más recientes de la literatura. No obstante, esta aseveración relacionada fundamentalmente con el paciente adulto debe ser acogida con cautela debido a la falta de homogeneidad en los procesos de selección y diagnóstico de los pacientes incluidos en las mismas. Por último, el pronóstico de este síndrome está condicionado por la causa subyacente, siendo difícil responder a la pregunta de hasta dónde llegar en la búsqueda de la misma en un determinado paciente,

hecho que en no pocas ocasiones deriva en un pronóstico incierto.

Respecto al anciano, son escasas y lejanas en el tiempo las publicaciones que desgranar las causas específicas de FOD para este grupo de edad. Aunque, en general, las grandes categorías diagnósticas no difieren significativamente respecto al adulto, sí lo hace el porcentaje de casos sin diagnosticar, que es menor que para la etapa madura. El límite de la investigación causal en esta etapa vital depende de la situación clínico-funcional previa y actual del paciente y de la experiencia del investigador a la hora de la interpretación de los datos.

Multiplicidad causal, prevalencia elevada de casos idiopáticos y pronóstico inicialmente incierto hacen que el estudio de la FOD represente, aún en la actualidad, un reto diagnóstico y terapéutico para el clínico, un ejercicio de paciencia para el enfermo y un excelente indicador de la relación de confianza entre ambos.

Definición (4)

La definición es el primer paso para la caracterización de un determinado síndrome cuyo objetivo es el mejor conocimiento epidemiológico, fisiopatológico y terapéutico del mismo. Así mismo, toda definición es moldeada por el paso del tiempo debido al progreso científico y técnico. La definición de FOD no es una excepción de esta norma, siendo en la última década un concepto sujeto a revisión. Revisión que debe fructificar en un consenso que posibilite la homogenización de los criterios de inclusión de casos en futuras series prospectivas para una mejor comparación e interpretación de las mismas y en cuyos resultados sería deseable la especificación de los datos y conclusiones obtenidas para el anciano.

La fiebre de origen desconocido (FOD) es un síndrome definido inicialmente por Petersdorf y Beeson en 1961. Las características nucleares que conforman este cuadro clínico según los autores citados son tres:

- Temperatura rectal 38,3 °C objetivada en más de tres determinaciones.
- Duración de la fiebre superior a tres semanas.
- Ausencia de diagnóstico tras una semana de estudio hospitalario.

La elección de estos criterios, basados en la intensidad y duración de la pirexia, así como en el tiempo requerido para su diagnóstico hospitalario, obedece al intento de exclusión de la hipertermia habitual, de las enfermedades infecciosas agudas autolimitadas (enfermedades virales comunes), de las enfermedades febriles de causa obvia y del síndrome febril postoperatorio.

El progresivo incremento del coste de la hospitalización ligado a la posibilidad de estudio de este sín-

drome en el entorno extrahospitalario obliga, tres décadas más tarde, a una modificación dirigida fundamentalmente al tercer criterio. De una parte, Petersdorf propone en 1992 la exclusión de los pacientes inmunocomprometidos, así como la sustitución de «1 semana de estudio hospitalario» por «1 semana de investigación inteligente e intensiva», permitiendo la posibilidad del estudio de la FOD en el contexto ambulatorio. De otra, e incidiendo en la misma línea, Durack y Street, en 1991, proponen como tercer criterio la «ausencia de diagnóstico tras las investigaciones oportunas después de al menos tres consultas hospitalarias o tres días de ingreso hospitalario». Así mismo, estos últimos autores recomiendan dividir la FOD en cuatro grupos principales: FOD clásica, FOD nosocomial, FOD asociada al paciente neutropénico y FOD asociada al paciente portador del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los criterios definitivos de cada uno de los grupos son los siguientes:

FOD clásica

- Fiebre 38,3 °C objetivada en más de tres determinaciones.
- Duración de la fiebre superior a tres semanas.
- Ausencia de diagnóstico tras las investigaciones oportunas después de al menos tres consultas hospitalarias o tres días de ingreso hospitalario.

La FOD así definida muestra una prevalencia anual del 2,5% cuando se hace referencia al número total de ingresos hospitalarios en servicios médicos.

FOD nosocomial

- Fiebre 38,3 °C en varias ocasiones en un paciente hospitalizado.
- Ausencia de infección o de incubación al ingreso.
- Ausencia de diagnóstico tras tres días de investigación intrahospitalaria adecuada, incluyendo al menos dos días de incubación de los cultivos microbiológicos.

FOD asociada al paciente con neutropenia

- Fiebre 38,3 °C en varias ocasiones.
- Menos de 500 neutrófilos/mm³ en uno-dos días.
- Ausencia de diagnóstico tras tres días de investigación intrahospitalaria adecuada, incluyendo al menos dos días de incubación de los cultivos microbiológicos.

FOD asociada al paciente portador del VIH

- Fiebre 38,3 °C en varias ocasiones.
- Serología positiva confirmada para la infección por VIH.

- Fiebre de más de cuatro semanas de duración en los pacientes ambulatorios o de más de tres días en el paciente ingresado en el hospital.
- Ausencia de diagnóstico tras tres días de investigación intrahospitalaria adecuada, incluyendo al menos dos días de incubación de los cultivos microbiológicos.

La principal controversia, común a todos los grupos de FOD, se centra en el carácter cuantitativo y no «cualitativo» del tercer criterio. A día de hoy no existe un consenso claro respecto al tipo de exploraciones consideradas «adecuadas» que deben preceder el diagnóstico de FOD. Por último, recordar que en el anciano la elevación de temperatura de 1-1,3 °C respecto a la temperatura basal habitual es un criterio de fiebre y que dicha temperatura basal debe objetivarse en ausencia de fármacos que provoquen una disminución de la misma (antipiréticos, antiinflamatorios, neurolépticos), hecho cada vez más infrecuente a medida que el anciano avanza en edad, debido al tratamiento de trastornos concomitantes y de alta prevalencia, como son los reumatológicos (osteoartrosis), los cardiovasculares (prevención primaria y secundaria cardiovascular) y los psiquiátricos (síndrome confusional agudo y síndrome demencia).

Etiología (8-10)

Las causas origen de fiebre de origen desconocido clásica (FOD Clásica) en el adulto son múltiples y variadas. La literatura médica muestra en torno a 200 causas distintas asociadas etiológicamente a este síndrome y que clásicamente se agrupan en cuatro categorías diagnósticas: infecciosas, neoplásicas, enfermedades multisistémicas y miscelánea.

Infecciones

Según localización:

- Abcesos intraabdominales: periapendiculares, diverticulares, hepáticos, esplénicos, subfrénicos, pancreáticos, renales, retroperitoneales, pélvicos.
- Apendicitis, colecistitis, colangitis, fístula aorto-entérica, linfadenitis mesentérica, pielonefritis, prostatitis.
- Sinusitis, mastoiditis, otitis media, absceso dental, absceso intracraneal, traqueobronquitis, absceso pulmonar.
- Flebitis, aneurisma micótico, endocarditis, infección de catéter intravenoso, infección de injerto vascular, infección de úlceras vasculares.
- Osteomielitis, infección de prótesis articular.

Según agente causal:

- Bacterianas*: tuberculosis, brucelosis, borreliosis, sífilis, legionelosis, yersiniosis, salmonelosis,

listeriosis, campylobacter, tularemia, bartonellosis, psitacosis, *Chlamydia pneumoniae*, gonococcemia, meningococcemia, enfermedad de Whipple.

- Fúngicas*: actinomicosis, nocardiosis, candidemia, criptococosis, histoplasmosis, aspergilosis, mucormicosis, cocodioidomicosis, blastomicosis, esporotricosis.
- Protozoos*: pneumocistis carinii, leishmaniasis visceral, malaria, toxoplasmosis, hidatidosis, amebiasis, esquistosomiasis, tripanosomiasis.
- Virus*: citomegalovirus, VIH, herpes simplex, Epstein Barr, parvovirus B19.

Neoplasias

Cualquier neoplasia puede ser causa de FOD, destacando entre las más frecuentes las hematológicas, linfáticas, renales y digestivas.

Enfermedades multisistémicas

Lupus eritematoso sistémico, polimiositis, artritis reumatoide, síndrome de Felty, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, arteritis de células gigantes, polimialgia reumática, arteritis de Takayasu, panarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, vasculitis por hipersensibilidad, crioglobulinemia, síndrome de Reiter, síndrome de Bechet, fiebre reumática, espondilitis anquilopoyética, enfermedad de Still del adulto, policondritis recidivante, fascitis eosinofílica, eritema nodoso, eritema multiforme.

Miscelánea

- Vasculares*: hematoma, embolismo pulmonar, embolismo por colesterol, embolismo por silicona, síndrome post-infarto de miocardio, mixoma auricular.
- Digestivas*: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hepatitis alcohólica, hepatitis crónica activa.
- Pulmonares*: neumonitis por hipersensibilidad, alveolitis alérgica extrínseca, sarcoidosis.
- Neurológicas*: epilepsia parcial compleja, ictus, encefalitis, tumor craneal.
- Endocrinológicas*: tiroiditis de Quervain, hipertiroidismo, insuficiencia adrenal, hiperparatiroidismo primario.
- Reumatológicas*: artritis microcristalinas: gota, pseudogota; fiebre mediterránea familiar.
- Otras*: fiebre farmacológica (tabla 3), fiebre facticia, hipertermia habitual.

La importancia etiológica de cada una de las categorías diagnósticas depende básicamente de la época, lugar geográfico y de los métodos de selección e inclusión de pacientes catalogados con FOD utilizados en cada estudio. Todos ellos son elementos que dificultan

Tabla 3. Fármacos relacionados con fiebre de origen desconocido (FOD)

Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Atropina.	Alopurinol.	Salicilatos.
Anfotericina B.	Neurolépticos.	Corticosteroides.
Diuréticos.	Rifampicina.	Aminoglicósidos.
Penicilinas.	Imipenem.	Macrólidos.
Cefalosporinas.	Vancomicina.	Tetraciclinas.
Fenitoína.	Nitrofurantoína.	Clindamicina.
Interferón.	Antagonistas del calcio.	Quinolonas.
Bleomicina.	Betabloqueantes.	Digoxina.
Antihistamínicos.	Contraste de yodo.	Insulina.
Sulfamidas.	Hidralacina.	Vitaminas.

la comparación entre las distintas series y, por lo tanto, cualquier conclusión en este sentido debe ser muy prudente y tener en cuenta estas consideraciones. No obstante, en los países con economía de mercado y respecto a la época del estudio, existen al menos dos

tendencias claras entre las series antiguas y las modernas. La primera es el incremento de los casos «sin diagnóstico», así objetivados a partir generalmente de dos años de seguimiento, y cuya media en porcentaje asciende progresivamente desde el 10% en las décadas de 1950 y 1960 hasta el 30% en la década de 1990, con valores intermedios del 17% en las décadas de 1970 y 1980. La segunda tendencia, y dentro de los casos diagnosticados, apunta a una continua disminución de las causas infecciosas, neoplásicas y miscelánea en favor de las enfermedades multisistémicas y de los mencionados casos sin diagnóstico. Así, el cálculo de la media en porcentaje para las primeras (infección, neoplasia y miscelánea) era en la década de los setenta del 35, 20 y 16%, respectivamente. Esta media desciende en la década de los noventa al 24, 14 y 7%. Para los mismos períodos, las enfermedades multisistémicas ascienden como categoría causal desde una media del 18% a otra del 24% (tabla 4) (11-13).

El lugar geográfico condiciona el espectro nosológico origen de FOD a través de la prevalencia de las distintas enfermedades en un determinado territorio, así como del potencial económico y, por tanto, de la capacidad de métodos diagnósticos y de la accesibilidad a los mismos. De hecho, países de parecido potencial económico suelen mostrar series etiológicas de FOD muy semejantes, aunque éstas hayan sido realizadas en distinta época. Este es el caso de un estudio reciente ubicado en Rumanía (14) donde las

Tabla 4. Series etiológicas de pacientes > 18 años con diagnóstico de FOD en países con economía de mercado

Series	Porcentaje de casos según categoría diagnóstica (%)				
	Infección	Neoplasia	EMS	Miscelánea	No dgo.
1952-57; (n = 100)	36	19	15	23	7
1959-60; (n = 60)	22	17	13	10	38
1957-71; (n = 128)	40	20	15	17	8
1969-76; (n = 100)	37	31	19	8	5
1970-80; (n = 105)	30	31	9	17	12
1968-81; (n = 133)	31	18	13	17	21
1980-89; (n = 199)	23	7	19	28	24
1984; (n = 86)	33	24	16	18	9
1982-92; (n = 153)	29	14	29	16	12
1988-92; (n = 53)	21	19	13	17	30
1986-92; (n = 54)	54	9	14	5	18
1992-94; (n = 167)	26	13	24	7	30
1991-99; (n = 185)	11	9	19	8	53

EMS: enfermedad multisistémica; No dgo.: no diagnóstico.

Tabla 5. Series etiológicas de pacientes > 65 años con diagnóstico de FOD

Diagnóstico	Espósito 1978 n = 111	Barrier 1982 n = 46	Knockaert 1993 n = 47
Infecciones	41 (37%)	19 (41%)	12 (25%)
Abscesos	20	3	2
Endocarditis	9	4	1
Tuberculosis	9	5	6
Virales	0	0	1
Otras	3	7	2
Tumores	26 (24%)	6 (13%)	6 (12%)
Hematológicos	15	1	3
Sólidos	11	5	3
Enfermedad multisistémica	28 (25%)	14 (30%)	15 (31%)
Fiebre farmacológica	0	0	3 (6%)
Miscelánea	8 (7%)	1 (2%)	5 (10%)
No diagnóstico	6 (5%)	6 (13%)	6 (12%)

causas infecciosas responden del 45%, las neoplasias del 25%, las enfermedades multisistémicas del 18%, la miscelánea del 5% y los casos sin diagnóstico del 7% del total de pacientes (n = 164) incluidos con diagnóstico de FOD. Estas cifras son muy similares a las ofrecidas por las primitivas series ya mencionadas y ubicadas en los países con economía de mercado.

Los métodos de selección de pacientes pueden modificar el abanico causal dependiendo del protocolo utilizado para el diagnóstico de FOD y de la gravedad clínica del paciente. El protocolo de inclusión puede ser retrospectivo o prospectivo, y a menudo consta de un menor número de pruebas cuando el paciente es remitido desde el medio extrahospitalario o su evolución clínica es favorable, sucediendo lo contrario en el caso de derivación intrahospitalaria y evolución clínica desfavorable.

Por último, y dentro de los métodos de selección, la edad es un factor importante a tener en consideración por su mayor peso en las series más recientes debido al progresivo envejecimiento de la población general. Sin embargo, a excepción de una (Knockaert *et al.*, 1993) (9), ninguna de estas series desgrana específicamente las causas en el anciano. La literatura médica sólo ofrece tres series específicas para los mayores de 65 años. La primera publicada en 1978 (Espósito *et al.*,) es la de mayor tamaño muestral (n = 111) y está construida a partir de una compilación de casos recogidos de la bibliografía previa (8). La segunda (Barrier *et al.*, 1982) es una serie retrospectiva de tamaño muestral pequeño (n = 46) y que no cumple estrictamente la definición de FOD, pues la inclusión de caso

se acepta con sólo dos semanas de fiebre > 38,3 °C. La tercera y más reciente (Knockaert *et al.*, 1993) es una serie prospectiva de casos acaecidos en la década de 1980 (1980-89) y, aunque de tamaño muestral reducido (n = 47), es la más fiable por su mejor diseño y menor lejanía al momento presente (tabla 5). Según estas fuentes y, por tanto, con la debida cautela, la distribución causal por categorías diagnósticas principales no difiere sustancialmente de la encontrada en las series de población general. La única diferencia significativa se encuentra en un menor número de casos «sin diagnóstico» cuya media en porcentaje es la mitad del valor obtenido en las series generales (8,5% vs. 17%) (9).

Las causas específicas más frecuentes dentro de cada categoría diagnóstica principal son las siguientes:

Infecciosas

Abscesos intraabdominales, tuberculosis y endocarditis responden del 80% de las causas en este grupo, con un porcentaje particular repartido de manera bastante uniforme si se observa el conjunto de las series. Infecciones virales provocadas por citomegalovirus deben mantenerse también presentes, así como osteomielitis e infecciones protésicas en aquellos pacientes portadores de las mismas.

Neoplasias

Aproximadamente el 50% son linfomas, con un ligero predominio del linfoma no Hodgkin. Otros tumo-

res implicados son el hipernefroma, el adenocarcinoma colorrectal, adenocarcinoma pancreático, hepato y colangiocarcinoma y el mieloma.

Enfermedades multisistémicas

La arteritis de células gigantes o arteritis temporal responde del 50% de los casos. Le siguen en orden descendente de frecuencia, la artritis reumatoide, panarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, polimialgia reumática y sarcoidosis.

Miscelánea

Dentro de este grupo las causas más frecuentes son la fiebre farmacológica, el tromboembolismo pulmonar, la neumonitis por hipersensibilidad y el hipertiroidismo.

Respecto a los tres grupos restantes de FOD las causas más prevalentes son las siguientes:

FOD nosocomial

Principalmente se relaciona con infecciones derivadas de manipulaciones intrahospitalarias (75%). Así, las infecciones por catéteres intravasculares, las infecciones protésicas, la sinusitis en pacientes intubados y los abscesos prostáticos en varones con sonda urinaria cuentan entre las de mayor frecuencia. La infección por *Clostridium difficile* puede manifestarse con fiebre y leucocitosis con anterioridad a la aparición de colitis. Las causas no infecciosas (25%) muestran un amplio abanico que incluye la colecistitis alitiásica, pancreatitis, tromboembolismo pulmonar, fiebre farmacológica, insuficiencia suprarrenal, tiroiditis, gota y pseudogota.

FOD asociada al paciente con neutropenia

La etiología infecciosa es la predominante y potencialmente bacterias, virus, protozoos y hongos pueden ser responsables. Entre los últimos, candida y aspergillus son los más frecuentes. Las infecciones asociadas a catéteres intravasculares y las infecciones perianales muestran predilección por este tipo de pacientes.

FOD asociada al paciente con VIH

La causa infecciosa es la responsable en el 80% de los casos. Destacan como microorganismos principalmente implicados *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, toxoplasmosis, citomegalovirus, *Pneumocystis*, salmonelosis, cryptococosis e histoplasmosis. Las causas no infecciosas más importantes son el linfoma no Hodgkin y la fiebre farmacológica.

Aproximación diagnóstica (15, 16)

Consideraciones generales

Expectativa de vida, calidad de vida y su nexo, la función, o dicho de otra forma, edad, expectativas del paciente o familia y medición objetiva de la capacidad funcional basal son los principales parámetros sobre los que descansa la toma de decisiones en el anciano. De ellos, la función en su triple condición de medio diagnóstico, marcador pronóstico y objetivo terapéutico es el factor del cual depende inicialmente y en mayor medida la intensidad de la búsqueda causal de FOD en un anciano determinado.

En esta misma línea y en segundo lugar, excluyendo a los pacientes con discapacidad severa previa y, por tanto, con expectativa y calidad de vida muy deficiente, el siguiente elemento a considerar es la gravedad del cuadro clínico con el que debuta y progresa la FOD, ajustando a la gravedad del cuadro la intensidad de la intervención diagnóstica y terapéutica.

En tercer lugar y como norma general en Medicina, nunca una intervención debe ser más perjudicial que la actitud alternativa de «esperar, ver y reevaluar». Es por ello, que antes de embarcarse en protocolos más o menos amplios y en pruebas complementarias molestas y de coste económico elevado, debe mantenerse siempre presente que la mayor rentabilidad diagnóstica proviene de una metódica historia y exploración clínica (tabla 6). Ambas deben dirigirse a la búsqueda tanto de algún o algunos elementos guía que dirijan la actitud posterior a tomar, como de datos

Tabla 6. Rendimiento diagnóstico de las principales pruebas involucradas en el estudio de FOD

N = 192	
Método diagnóstico	(%)
Historia y evolución clínica	23, 0
Cultivos y serología infecciosa	13, 0
Inmunología	3, 6
Radiología estándar	1, 6
Ecografía abdominal	1, 6
Ecocardiografía	3, 6
TAC/resonancia	6, 3
Gammagrafía	3, 6
Biopsia	25, 0
Autopsia	2, 6
Otras/combinación	14, 0

Tabla 7. Investigaciones a realizar según hipótesis diagnóstica o afección orgánica inferida por los elementos guía

Arteritis temporal/polimialgia reumática: biopsia arteria temporal.

Endocarditis: ecocardiograma transtorácico o transesofágico. Hemocultivos para microorganismos de crecimiento lento (HACEK).

Enfermedad hematológica de origen central: punción-aspiración de médula ósea con o sin cultivo. Biopsia de médula ósea.

Enfermedad pulmonar o mediastínica: mantoux, cultivo de esputo para tuberculosis. Fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar para citología y cultivo. TAC torácico.

Enfermedad abdominal: ecografía y/o TAC abdominal y pélvico.

Adenopatías: biopsia cultivo. Serología VIH, CMV, Epstein-Barr y toxoplasma.

Enfermedad tiroidea: TSH, T₄ libre, ecografía y/o gammagrafía tiroidea.

Enfermedad colágeno/vasculitis: VSG, PCR, F. reumatoide, ANA, ENA, C₃, C₄, CH₅₀, crioglobulinas, ANCA, proteinuria de 24 horas.

Enfermedad hepática: serología hepatitis B y C, ecografía, TAC, anticuerpos antimúsculo liso y antimitocondriales. Biopsia hepática.

Enfermedad biliar/pancreática: enfermedad hepática + CPRE.

Enfermedad neurológica: RMN, TAC, punción lumbar, electromiograma, CPK, biopsia muscular.

Enfermedad urológica: sedimento de orina (citología y cultivo), ecografía, urografía intravenosa.

Enfermedad dermatológica: biopsia de piel.

Boca y senos paranasales: ortopantomografía, radiografía de senos.

Diarrea: búsqueda de parásitos, cultivo, colonoscopia.

HACEK: haemophilus, actinobacillus, cardiobacterium, eikenella, kingella; TAC: tomografía axial computerizada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; CMV: citomegalovirus, VSG: velocidad de sedimentación; PCR: proteína C reactiva; ANA: anticuerpos antinucleares; ENA: antígenos extraíbles del núcleo; ANCA: anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

pronósticos precoces de evolución futura desfavorable, en el caso de ausencia de gravedad clínica inicial. Estos elementos guía y datos pronósticos precoces pueden no estar presentes desde el comienzo del síndrome febril, y de ahí la importancia de la reevaluación clínica sistemática. No obstante, estos elementos guía están ausentes o no son de utilidad en el 40% de los casos, según muestra el mayor estudio prospectivo realizado hasta la fecha en población general que incluye a 167 pacientes. Este porcentaje de ausencia o inutilidad de elementos guía se desconoce en el anciano, en quien quizás puede ser superior, debido a la mayor inespecificidad de las manifestaciones clínicas. Manifestaciones clínicas que en el caso del síndrome confusional agudo añaden un plus de dificultad inherente a las características clínicas del propio síndrome. Por este motivo, nace la necesidad de construir protocolos que, de forma secuencial y eficiente, sirvan de guía y ejerzan un despistaje o procuren un diagnóstico de las principales causas de FOD aportadas por las series epidemiológicas específicas del anciano.

Protocolo diagnóstico

En la práctica clínica, la historia natural de un síndrome febril prolongado (> 3 semanas de evolución) y sin diagnóstico en el paciente anciano, suele concluir en la consulta externa del médico especialista o más frecuentemente en la unidad hospitalaria de enfermos agudos, dependiendo del deterioro clínico y funcional producido. Sea en uno u otro lugar, en este momento el médico tiene habitualmente en sus manos tres factores básicos para reevaluar y comenzar su investigación: la historia clínica, la exploración física y un examen sanguíneo básico. A partir de ellos, se observará la presencia o ausencia de dos signos importantes y complementarios: los elementos guía y los factores predictores de evolución clínica desfavorable.

Los elementos guía hacen referencia al dato o conjunto de datos, que infieren un primer grupo acotado de posibilidades diagnósticas o de afectación de órganos sobre las que incidir posteriormente de forma más específica. Su amplitud excede las limitaciones de este capítulo si bien las más frecuentes se resumen en

Tabla 8. Protocolo básico inicial para confirmación de FOD

Protocolo básico inicial
Historia clínica.
Evaluación funcional.
Exploración física.
Hemograma (fórmula, recuento y frotis). VSG, PCR, FR. ANA, ENA, ANCA.
Bioquímica convencional con proteinograma. Hormonas tiroideas.
Hemocultivos x 3 (aerobios y anaerobios).
Sedimento y cultivo de orina.
Mantoux.
Serología tifoidea, brucella, fiebre Q, citomegalovirus, Epstein Barr.
Serología hepatitis B y C (si transaminasas anormales).
Electrocardiograma.
Radiografía de tórax y abdomen.
Baciloscopia y cultivo de esputo convencional y para bacilo de Koch (si radiografía de tórax anormal).
Ecografía abdominal.
Retirada de medicamentos no imprescindibles.

la tabla 7. En ausencia de elementos guía, y no existiendo en la actualidad un consenso claro en la literatura médica sobre las pruebas complementarias que deben conformar un protocolo básico e inicial de actuación, se propone como tal el expuesto en la tabla 8. Este protocolo inicial debe entenderse como el conjunto de acciones más indispensables a desarrollar para obtener el diagnóstico de FOD. Paralelamente éste o cualquier otro protocolo debe acogerse por parte del cuerpo médico con la suficiente flexibilidad como para permitir modificaciones del mismo, debido a su posible diversidad en función de la distinta epidemiología, disponibilidad de recursos y pronta accesibilidad a los mismos. Estas características a menudo varían según la capacidad económica y el ámbito geográfico, y dentro de éste varían según el medio, ambulatorio u hospitalario, donde se ejecute la investigación diagnóstica.

Los factores predictores de evolución clínica desfavorable hacen referencia al dato o conjunto de datos que, extraídos de la anamnesis, exploración clínica o examen sanguíneo rutinario, aventuran un mal pronóstico en la calidad y expectativa de vida del paciente. A su vez estos factores predictores también condicionan

la posible mayor celeridad y extensión del protocolo básico inicial. Entre ellos se encuentran, y en el paciente sin intenso deterioro clínico-funcional inicial, la pérdida de peso superior al 5% del peso corporal habitual durante el período abarcado por el síndrome febril, la presencia de repercusión funcional intensa en algún momento de la evolución, y la presencia de anemia, leucopenia o leucocitosis, elevación de GPT, de bilirrubina total y de LDH. A su vez, la presencia de anemia de trastorno inflamatorio crónico y el aumento de la velocidad de sedimentación por encima de los 100 mm son factores pronósticos para llegar a alcanzar un diagnóstico concreto y preciso.

Una vez que el resultado del estudio diagnóstico no es concluyente, bien dirigido por elementos guía o bien, y más frecuentemente en el anciano, mediante la implementación del protocolo inicial básico, se está en condiciones de catalogar a un paciente con el diagnóstico de FOD. No obstante, en la práctica clínica se debe insistir en que más allá de las estrictas definiciones académicas, lo importante en cada paciente anciano es encauzar el proceso diagnóstico y terapéutico para la resolución de la afección subyacente, o, en su defecto, para la valoración de acciones encaminadas al control sintomático.

Aproximación terapéutica (7)

El tratamiento será etiológico cuando ello sea posible; es decir, cuando se conozca la causa de FOD y el beneficio del tratamiento sea superior a sus posibles efectos adversos. Para este fin ya se ha mencionado la importancia de la situación funcional basal del paciente como parámetro guía de la intensidad del tratamiento. En los pacientes ancianos con alta sospecha de tuberculosis puede considerarse el tratamiento empírico con tuberculostáticos y esperar la respuesta clínica, que, de ser satisfactoria, se observa dentro del mes y medio posterior a la instauración del tratamiento.

El tratamiento sintomático de la fiebre en el anciano debe realizarse de forma sistemática. Las repercusiones negativas (malestar general, deshidratación, somnolencia...) que produce el síndrome febril son mucho mayores que los posibles efectos beneficiosos antimicrobianos. El fármaco de elección es el paracetamol a dosis antipiréticas (500 mg vía oral cada cuatro-seis horas). En fiebres resistentes, principalmente las de origen tumoral, el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, como el naproxeno a dosis de 500 mg cada 12 horas vía oral, suele ser eficaz. La respuesta a corticoides en la fiebre de origen reumatológico (en ancianos la más frecuente dentro de este grupo es la secundaria a arteritis de la temporal) es muy satisfactoria, pero su efecto inmunosupresor hace que sea preciso descartar patología infecciosa, principalmente tuberculosis, antes de su utilización.

Bibliografía

1. Norman DC. Fever in the elderly. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 148-51.
2. Mackowiak PA. Concepts of fever. *Arch Inter Med* 1998; 158: 1870-81.
3. Bentley DW, Bradley S, High K, Schoenbaum S, Taler G, Yoshikawa TT. Practice guideline for evaluation of fever and infection in long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 640-53.
4. Gelfand JA, Dinarello CA, Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, Martin J, Wilson J. *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed. México: McGraw-Hil Book Co.; 2001. p. 131-9.
5. Marco CA, Schoenfeld CN, Hansen KN, Stearns DA, Kelen GD. Fever in geriatric emergency patients: clinical features associated with serious illness. *Ann Emerg Med* 1995; 26 (1): 18-24.
6. Warshaw G, Tanzer F. The effectiveness of lumbar puncture in the evaluation of delirium and fever in the hospitalized elderly. *Arch Fam Med* 1993; 2 (3): 293-7.
7. Mensa J, Gatell JM, Jiménez MT, Domínguez-Gil A. *Guía de terapéutica microbiana*. 14 edición. Barcelona: Masson; 2004.
8. Esposito AL, Gleckman RA. Fever of unknown origin in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1978; 26: 498-505.
9. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in the elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 1187-92.
10. Cunha BA. Fever of unknown origin. *Infect Clin North Am* 1996; 10: 111-27.
11. Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997; 350: 575- 80.
12. De Kleijn EH, Van Lier HJ, Van der Meer JW. Fever of unknown origin I y II. *Medicine* 1997; 76: 392-414.
13. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, Demey W, Durnez A et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin. *Arch Inter Med* 2003; 163: 1033-41.
14. Baicus C, Bolosiu HD, Tanasescu C, Baicus A for the GSFONR. Fever of unknown origin: predictors of outcome. A prospective multicenter study on 164 patients. *Eur J Int Med* 2003; 14: 249-54.
15. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Inter Med* 2003, 163: 545-51.
16. Woolery AW, Franco FR. Fever of unknown origin. Keys to determining the etiology in older patients. *Geriatrics* 2004; 59: 41-5.