

# 9HC@; =589@G#B8FCA9: 96F=@DFC@CB; 58C'

A. MEJIA, D. GALLEGO, J. BETANCUR, F. MONTOYA, C. GUTIERREZ, L.M. ALZATE

**Se estudiaron 55 pacientes hospitalizados con el diagnóstico clínico de síndrome febril prolongado, que ingresaron al Hospital Universitario San Vicente de Paúl de la ciudad de Medellín, entre julio de 1981 y octubre de 1984.**

**En el 51% de los casos se detectaron enfermedades infecciosas, en el 18% neoplasias y en el 4% otras entidades. El 27% de los individuos analizados quedaron sin diagnóstico etiológico. La tuberculosis fue la enfermedad preponderante. No se descubrieron casos con colagenosis.**

## INTRODUCCION

La fiebre de origen desconocido o síndrome febril prolongado es una entidad clínica de difícil diagnóstico, que desconcierta tanto al médico como al paciente y representa un síndrome de reconocida importancia, por la gravedad de las enfermedades subyacentes y por la magnitud de los gastos que tienen que asumir los individuos o las instituciones responsables de la seguridad sanitaria.

En Colombia sólo se ha publicado un trabajo sobre este tópico en la década del 60, precisamente en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl de la ciudad de Medellín (1). En dos años de seguimiento se diagnosticaron 33 casos, esclareciéndose la causa de 28 de ellos. De éstos, 23 fueron de etiología infecciosa y la tuberculosis fue predominante (26.3%). Las neoplasias y trastornos hematológicos ocuparon el segundo lugar y por último estuvieron las enfermedades del colágeno.

En otras latitudes se han hecho numerosas publicaciones sobre el tema (2-29) y aunque los criterios para definir el síndrome no han sido siempre los mismos (1,5,12,18, 24, 27) la mayoría de los autores han utilizado los criterios de Petersdorf y Beeson (27), que fueron los que nosotros adoptamos.

En los últimos 20 años han ocurrido numerosos avances en las técnicas diagnósticas; por ejemplo: la determinación de anticuerpos antinucleares en enfermedades del colágeno, la introducción de métodos no invasivos para la visualización de órganos internos como la gamagrafía, ecografía y tomografía computarizada y por último las técnicas microbiológicas que han simplificado el aislamiento de patógenos o que han permitido el diagnóstico rápido mediante métodos indirectos de gran confiabilidad.

Como los procedimientos anteriormente señalados están disponibles en nuestro medio, se hace necesario reevaluar la situación actual mediante una juiciosa investigación, ya que carecemos de publicaciones autóctonas que nos pongan al día sobre las características clínico-biológicas del síndrome febril prolongado.

## MATERIAL Y METODOS

Esta investigación se desarrolló durante el período comprendido entre julio de 1981 y octubre de 1984.

Se incluyeron en el estudio los pacientes con síndrome febril que cumplieran los siguientes requisitos: fiebre de más de tres semanas de evolución con temperatura superior a 38.3°C, demostrada en más de tres oportunidades y evaluaciones clínicas y paraclínicas que no permitieron llegar a un diagnóstico luego de una semana de estancia hospitalaria.

A cada paciente se le llenó un protocolo sistematizado de historia clínica y se practicaron los siguientes análisis:

---

Dr. Alfonso Mejía V., Dr. Diego Gallego V. y Dr. Julián Betancur M.: Profesores, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; Dr. Fernando Montoya M. y Dra. Luz Marina Alzate de R.: Profesores, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; Dr. Carlos Gutiérrez F.: Médico Internista.

Solicitud de separatas al Dr. Alfonso Mejía.

Estudio hematológico completo; tres hemocultivos y un mielocultivo, todos en atmósfera aeróbica. En algunos hemocultivos se hizo remoción de antibióticos mediante el sistema ARD (Antimicrobial Removal Device) de Marión Scientific, U.S.A.; tres baciloscopias (examen directo para búsqueda de bacilos ácido-alcohol resistentes) seriadas y sus cultivos respectivos; prueba de Widal en lámina para *S. typhi* y aglutinación en lámina para *brucella abortus*. Se usaron antígenos normalizados a una concentración del 10%; otros procedimientos diagnósticos (radiografías, endoscopias, biopsias, gamagrafías, ecografías, química sanguínea, pruebas serológicas, exámenes parasitológicos, etc.), de acuerdo a la evolución y diagnósticos de trabajo, para tratar de esclarecer la naturaleza infecciosa, neoplásica o de otra índole del proceso.

En algunos pacientes no se realizó la totalidad de los exámenes mencionados (hemocultivos, mielocultivos, etc.), por dificultades técnicoadministrativas o porque rápidamente luego del ingreso del paciente al estudio se aclaró el diagnóstico sin tener que recurrir a todos los exámenes inicialmente planteados y por lo tanto, disminuyendo los costos de la investigación.

Los pacientes una vez terminada su evaluación se clasificaron en las siguientes categorías: 1. Enfermedades infecciosas, 2. Enfermedades neoplásicas, 3. Otras enfermedades, 4. Síndrome autolimitado y 5. Sin diagnóstico. Los casos autolimitados correspondieron a pacientes que quedaron sin diagnóstico pero que presentaron una remisión total de su sintomatología.

## RESULTADOS

En los 39 meses de seguimiento se encontraron 55 casos que cumplieron con los requisitos señalados anteriormente. La mortalidad fue del 11%.

En la Tabla 1 se presenta la distribución etárea de los casos analizados. Es de subrayar el predominio de menores de 40 años (más del 70%), así como el mayor número de pacientes del sexo masculino (63.6%).

La distribución por diagnósticos fue la siguiente: en un 51% se demostró etiología

**Tabla 1.** Distribución por grupos de edad de los pacientes con síndrome febril prolongado.

Grupos de edad (años)	No. casos	%
12-19	14	25.4
20-39	25	45.4
40-59	15	27.2
60 y+	1	1.8

infecciosa y en un 18% neoplásica. 27% de los casos quedaron sin diagnóstico etiológico (7% autolimitados). El 4% de otros diagnósticos estuvieron representados por 2 casos con enfermedad de Crohn. Con respecto a los cuadros sépticos responsables, de la etiología infecciosa, la tuberculosis estuvo presente en un poco más de las dos terceras partes, seguida por la fiebre tifoidea, la mononucleosis infecciosa, la malaria y otras afecciones microbiológicas (Tabla 2). Las neoplasias predominantes fueron los linfomas tipo Hodgkin (60%) y en segundo lugar los carcinomas (30%).

**Tabla 2.** Distribución de las diferentes enfermedades infecciosas descubiertas en los pacientes con síndrome febril prolongado.

Tipo de enfermedad infecciosa	No. casos	%
Tuberculosis	10	35
Fiebre tifoidea	6	21
Mononucleosis	3	11
Malaria	3	11
Toxoplasmosis	2	8
Brucelosis	2	8
Absceso hepático	1	3
Tromboembolismo séptico postparto	1	3

En orden decreciente los síntomas de los pacientes fueron: calofrío (76%), dolor (76%), pérdida de peso (72%), sudoración (69%), diarrea (33%) y vómito (25%). Con mayor frecuencia la fiebre fue intermitente o continua (Tabla 3). Un 57% de los casos presentaron fiebre de una duración entre tres y ocho semanas y la máxima evolución febril fue de 360 días (Tabla 4). En el 56% de los individuos el dolor fue de localización cefálico-abdominal. En orden decreciente los signos más

Tabla 3. Tipos de fiebre en 55 casos con síndrome febril prolongado.

Tipo de fiebre	No. casos	%
Intermitente	28	51
Continua	17	31
Recurrente	6	11
Remitente	4	7
Total	55	100

comunes fueron las adenopatías (47%), esplenomegalia (22%), hepatoesplenomegalia (20%) y hepatomegalia (12%).

Tabla 4. Duración de la fiebre en el síndrome febril prolongado.

Duración (días)	No. casos	%
21-30	18	33
31-59	13	24
60-89	10	18
90-180	6	11
> 180	8	14
Total	55	100

Analizando los hallazgos de laboratorio, el hemograma reveló leucocitosis en el 27%, leucopenia en el 34%, anemia en el 74% y aumento de la velocidad de sedimentación en el 98%. La Tabla 5 muestra los resultados, en

Tabla 5. Exámenes de laboratorio y otros procedimientos. Positividad absoluta y hallazgos.

Examen	Positivo	Negativo	Hallazgos
P. Bunnell	3	18	
Hemoparásitos	2	49	1 <i>P. vivax</i> 1 <i>P. falciparum</i>
Anticuerpos antimaláricos	1	4	<i>P. vivax</i>
Inmuno fluorescencia para toxoplasmosis	3	6	
Seroaglutinación	5	48	1 <i>Brucella</i> 4 Tifoideas
Médula Osea (aspirado)	4	20	3 Linfomas 1 <i>P. vivax</i>
Broncoscopia	1	4	Carcinoma indiferenciado
Laparoscopia	5	4	T.B.C. 2 Linfomas 3
Laparotomía	7	0	Cáncer indiferenciado 2 Dx inespecífico 5

valores absolutos, de otros procedimientos de laboratorio realizados. En más del 50% de los casos se detectaron anomalías de una o más pruebas de función hepática, pero no contribuyeron sustancialmente al diagnóstico. Procedimientos como las broncoscopias, laparotomías y laparoscopias fueron fundamentales en el diagnóstico de carcinomas así como de algunos linfomas y tuberculosis. Los tipos de cultivos realizados y su positividad se muestran en la Tabla 6. Los resultados de las

Tabla 6. Cultivos realizados en los pacientes con síndrome febril prolongado.

Tipo	Positivo	Negativo	Hallazgos
Mielocultivos	4	20	2 <i>S. typhi</i> 2 <i>M. tuberculosis</i>
Hemocultivos	4	43	4 <i>S. typhi</i> 3 <i>E. coli</i>
Urocultivos	4*	35	2 <i>P. mirabilis</i>

\* Un urocultivo mixto (*E. coli* y *P. mirabilis*).

diferentes biopsias ejecutadas, se tienen en la Tabla 7.

En un 38% de los estudios radiológicos de tórax se encontraron las siguientes anomalías: adenopatías biliares y mediastinales (24%), infiltrado intersticial (19%) e infiltrado reticulonodular difuso (3%).

Tabla 7. Biopsias realizadas en los casos con síndrome febril prolongado.

Localización	Valores absolutos		Hallazgos
	Positivo	Negativo	
Ganglio	14	4	Hiperplasia linfocítica 4 Linfoma Hodgkin 3
Hígado	8	12	Infiltración grasa 4 Infiltración granulomatosa 2
Médula Osea	1	1	Células Reed Sternberg 1
Intestinal	1	0	Enfermedad de Crohn 1

### DISCUSION

El cuadro clínico descrito en nuestros casos, la incidencia por edades, la distribución por diagnósticos y el tiempo de evolución previo al ingreso, no se apartaron, en general, del cuadro habitual y clásico de la fiebre de origen desconocido (1-29). Es de anotar, sin embargo, la frecuencia con que se prolonga por más de un mes la fiebre tifoidea en nuestro medio, lo que plantea la necesidad de considerar a dicha entidad como una de las posibles causas del síndrome febril prolongado y olvidarnos del axioma de que la tifoidea es "la enfermedad de las cuatro semanas". Los criterios de Petersdorf y Beeson (27) resultan extremadamente útiles en la selección de los casos ya que eliminan los pacientes con padecimientos virales, generalmente de corta evolución, las enfermedades febriles de causa obvia, las fiebres post-operatorias y aquellos raros casos de hipertermia habitual.

No observamos ninguna asociación entre el tipo de fiebre y la patología presente tal como lo señalaron Barbado y col. (2).

En todas las series publicadas, los métodos que en última instancia llevan al diagnóstico han sido los cultivos de secreciones y/o tejidos y las biopsias, con lo cual concordamos en la presente investigación.

Estamos de acuerdo con Gleckman (14) sobre la alta sensibilidad diagnóstica de la laparotomía en los individuos con síndrome febril prolongado, pero aceptamos que es un abordaje agresivo que no debe ser practicado, si no hay algún signo o síntoma que indique patología intraabdominal. Se debe ser muy cauto con este procedimiento, pero no se deberá retrasar cuando se considere necesario. Procedimientos como la gamagrafía y el ultrasonido mostraron resultados inespecíficos, aunque en algunos casos determinaron la realización de otros procedimientos que resultaron indispensables para el diagnóstico.

Es sorprendente, en el presente estudio, el no haber encontrado enfermedades del colágeno, que en las otras series representan entre un 5 y un 14%. Quizás se deba a que se piensa en ellas más frecuentemente ya que recurrimos a pruebas diagnósticas más fidedignas desde un principio. Sin embargo en el 20% de

individuos que quedaron sin diagnóstico, algunos de ellos con un seguimiento más prolongado, podrían estar ubicados los casos de colagenosis (8).

De todo lo anterior podemos concluir que en nuestro medio la etiología más importante del síndrome febril de origen desconocido son las enfermedades infecciosas con la tuberculosis a la cabeza. Que a pesar de los adelantos tecnológicos, un número apreciable de casos (27%) queda sin diagnóstico y que las enfermedades del colágeno no constituyen, como hace 15 años, una causa frecuente ~~X~~ del síndrome febril prolongado.

Como recomendación para la evaluación de un paciente con síndrome febril prolongado sugerimos el abordaje particular de cada caso en una forma ordenada y lógica y el no sujetarse a protocolos rígidos de investigación. El diagnóstico final dependerá en gran parte de la experiencia del clínico y del replanteamiento del caso cuantas veces sea necesario, retomando cada dato de la historia, reinterrogando y reexaminando al paciente minuciosamente.

### SUMMARY

Fifty five in patients who fulfilled the criteria for fever of unknown origin (FUO) seen at the University Hospital of Medellin, Colombia, between 1981 and 1984 were studied and are reported. The most frequent cause of FUO in this group of patients were infectious diseases (51%) followed by neoplastic diseases (18%). In 27% of the cases no etiological diagnosis was made. Among infectious diseases tuberculosis was first. No cases of collagen vascular disease were seen.

### AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue realizado gracias a la colaboración del Centro de Investigaciones Médicas (CIM) de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia y con la financiación de COLCIENCIAS.

### BIBLIOGRAFIA

- 1.- ARANGO L. Fiebre Prolongada. *Tribuna Médica* 1973; 48: A 19.
- 2.- BARBADO FJ, GOMEZ L, VASQUEZ JJ, et al. "Fiebre de origen desconocido". Estudio de 56 casos. I: Análisis etiológico, clínico y biológico. *Rev Clin Esp* 1980; 157:401.
- 3.- BARBADO FJ, GOMEZ L, VASQUEZ JJ, et al. "Fiebre de origen desconocido". Estudio de 56 casos. II:

- Evaluación de los métodos de diagnóstico. *Rev Clin Esp* 1980; 157:407.
- 4.- COCA A, INGELMO M, FONT J, et al. "Fiebre de origen desconocido". Análisis etiológico, clínico y biológico de 59 casos. *Rev Clin Esp* 1981; 162: 275.
  - 5.- CUESTA J, FAURE E, HORTELLS, JL, et al. "Fiebre de origen desconocido". Nuestra casuística de 5 años. *Rev Clin Esp* 1981; 162: 33.
  - 6.- CUNHA BA, Fever of unknown origin in the elderly. *Geriatric* 1982; 37: 30.
  - 7.- CURI MA, ABAD JA, MERCHANTE A. "Fiebre de origen desconocido". Análisis de 51 casos. *Rev Clin Esp* 1980; 159: 261.
  - 8.- DEAL WB. Fever of unknown origin. Analysis of 34 patients. *Postgrad Med* 1971; 50: 182.
  - 9.- DE LASCUARIN RE, PEREZ JR. "Fiebre de origen desconocido". Informe de 55 casos atendidos en el Instituto Nacional de la Nutrición. *Rev Invest Clin* 1981; 32: 243.
  - 10.- ESPOSITO AL, GLECKMAN RA. Fever of unknown origin in the elderly. *J Am Geriatrics Soc* 1978; 26: 498.
  - 11.- ESPOSITO AL, GLECKMAN RA. A diagnostic approach to the adult with fever of unknown origin. *Arch Int Med* 1979; 139: 575.
  - 12.- EFFERSOE P. Fever of unknown origin. A follow-up study of 34 patients discharged without a diagnosis. *Dan Med Bull* 1968; 15: 240.
  - 13.- GLECKMAN R, CROWLEY M, ESPOSITO A. Fever of unknown origin: a view from the community hospital. *Am J Med Sci* 1977; 274: 21.
  - 14.- GLECKMAN R. Fever of unknown origin: The value of abdominal exploration. *Postgrad Med* 1977; 62: 191.
  - 15.- HOWARD PH, HARDIN WJ. The role of surgery in fever of unknown origin. *Surg Clin North Am* 1972; 52: 397.
  - 16.- ISAAC B, DERNBARUM S. Fièvres prolongées inexplicables. *Nouv Presse Med* 1981; 40: 3311.
  - 17.- JACOBY GA, SWARTZ MN. Fever of undetermined origin. *N Engl J Med* 1973; 289: 1407.
  - 18.- LAFAX CH, CADDOZ M, LAMOTTE JCH. Approche diagnostique des fièvres au long cours (a propos de 72 cas). *Ann Med Interne* 1977; 128: 99.
  - 19.- LARSON EB, FEATHER STONE HJ, PETERSDORF RG. Fever of undetermined origin: Diagnosis and follow-up of 105 cases 1970-1980. *Medicine* 1982; 61:269.
  - 20.- McNELL BJ, SANDERS R, ALDRISON PO, et al. A prospective study of computed tomography, ultrasound, and gallium imaging in patients with fever. *Radiology* 1981; 139: 647.
  - 21.- MITCHELL DP, HANES TB, HOYMPA AM, SCHENKER S. Fever of unknown origin: Assessment of the value of percutaneous liver biopsy. *Arch Intern Med* 1977; 137:1001.
  - 22.- MOLAVI A, WEINSTEIN L. Persistent perplexing pyrexia: some comments on etiology and diagnosis. *Med Clin North Am* 1970; 54: 379.
  - 23.- MOYA MIR MS, BARBADILLO R, MOSQUERA JM, GONZALEZ SERRANO ML. Fiebre de origen desconocido. Análisis de 58 casos. *Rev Clin Esp* 1976; 141: 119.
  - 24.- MOYA MIR MS, BARBADILLO R, MOSQUERA IM. Fiebre de origen desconocido. Revisión de la literatura. *Rev Clin Esp* 1976; 141: 1-3.
  - 25.- MURRAY HW. Fever of undetermined origin (Editorial). *Arch Int Med* 1979; 139: 1219.
  - 26.- MUSER DM, PAINSTAIN V, YOUNG E, PRUETT T. Fever patterns. *Arch Int Med* 1979; 139: 1225.
  - 27.- PETERSDORF RG, BEESON PB. Fever of unexplained origin: Report of 100 cases. *Medicine* 1961; 40: 1.
  - 28.- PETERSDORF RG. Fever of unknown origin (Editorial). *Ann Int Med* 1969; 70: 864.
  - 29.- SIMON NB, WOLFF SM. Granulomatous hepatitis and prolonged fever of unknown origin: a study of 13 patients. *Medicine* 1973; 52:1.