

Fiebre de origen desconocido clásica: cambios en dos series asíncronas en un hospital universitario

M. Díaz Menéndez, F. J. Barbado Hernández, J. Gómez Cerezo, S. Fabra Cadenas, F. X. Zamora Vargas, M. López Diéguez y J. J. Vázquez Rodríguez

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Se analizan los cambios en la etiología y métodos que llevaron al diagnóstico en dos series de sujetos que cumplían los criterios de fiebre de origen desconocida clásica durante los periodos de 1982-1989 y 1997-2004 en un hospital universitario de la Comunidad de Madrid. Se advirtió que la incidencia ha disminuido de manera global, así como cambios en las categorías diagnósticas con clara regresión de las neoplasias y aumento de las infecciones y conectivopatías y que ha desaparecido la cirugía (laparotomía exploradora) y la necropsia como métodos de diagnóstico. Estos cambios se explican por la mejora en las técnicas diagnósticas, sobre todo las de imagen con toma dirigida de muestras, que permiten demostrar la etiología causante de la fiebre de origen desconocido (FOD) de manera rápida y eficaz en un mayor número de enfermos.

PALABRAS CLAVE: fiebre de origen desconocido, etiología, diagnóstico.

Díaz Menéndez M, Barbado Hernández FJ, Gómez Cerezo J, Fabra Cadenas S, Zamora Vargas FX, López Diéguez M, Vázquez Rodríguez JJ. Fiebre de origen desconocido clásica: cambios en dos series asíncronas en un hospital universitario. Rev Clin Esp. 2007;207(1):13-5.

Fever of unknown origin: differences in two different clinical series in a university hospital

We compare two clinical series of patients with fever of unknown origin (FUO) during two different periods of time (1982-1989 and 1997-2004) in the department of Internal Medicine at La Paz University Hospital, Madrid. We have analysed the changes in aetiology and diagnostic methods in these separated periods. We describe a decrease in the incidence of this clinical entity which we think to be due to the improvement of the diagnostic methods. This provides an earlier diagnosis and so patients do not reach criteria for classical FUO. Due to these improvements we have also assessed a change in the final diagnoses and the means used to reach them which, in general, have been less interventionist.

KEY WORDS: fever of unknown origin, aetiology, diagnosis.

Introducción

La fiebre de origen desconocido (FOD) clásica, descrita en 1961 por Petersdorf y Beeson¹, se caracteriza por fiebre de más de 38,3° C determinada en varias ocasiones, de duración igual o superior a 3 semanas y en la que no se llega a un diagnóstico después de 1 semana de estudio hospitalario. En 1991 Durack y Street modificaron el tercer criterio recortando el tiempo a 3 días de ingreso hospitalario o 3 visitas si el estudio es ambulatorio². Aunque estos criterios han resistido el paso del tiempo, el espectro etiológico de esta entidad ha evolucionado. Estos cambios se deben tanto a diferencias en la prevalencia de las enfermedades como sobre todo a la mejora de la metodología diagnóstica, encabezada por las técnicas de imagen³,

que ha conllevado un diagnóstico más temprano de ciertas entidades nosológicas. Todo ello ha conducido a la desaparición de algunas entidades cuya manifestación es la FOD (determinados tipos de tumores), la disminución de su incidencia (enfermedades infecciosas) o la aparición de nuevas enfermedades.

El objetivo de este trabajo es el estudio y comparación de la incidencia y las diferencias en los métodos diagnósticos y patrón etiológico de la fiebre de origen desconocido (FOD) clásica en dos periodos de tiempo diferentes en un hospital universitario terciario como punto de referencia en este campo.

Sujetos y métodos

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario La Paz entre 1997 y 2004 y se seleccionaron aquellas que cumplían los criterios de FOD clásica de Petersdorf y Beeson. Este hospital tiene 1.328 camas medicoquirúrgicas y atiende un área que comprende a 787.000 habitantes. Los casos de este periodo constituyeron la serie A con 30 enfermos. Se excluyeron de forma expresa enfermos con FOD

Correspondencia: M. Díaz Menéndez.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario La Paz.
Paseo de la Castellana, 261.
28046 Madrid. España.
Correo electrónico: martadime@yahoo.es

Aceptado para su publicación el 24 de octubre de 2006.

asociada a infección por VIH, neutropenia o infección nosocomial. El primer nivel de estudio incluía anamnesis detallada y exploración física exhaustiva; además se realizaron pruebas complementarias como hemograma y bioquímica en sangre y orina, velocidad de sedimentación, proteinograma, baciloscopia y cultivos de esputo y orina, hemocultivos para bacterias y micobacterias, reacción de Mantoux, serología para VIH, toxoplasma, lúes, Brucella, citomegalovirus, virus de Epstein-Baar, leishmania y *Coxiella burnetti*, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, cANCA y pANCA, electrocardiograma, radiografía simple de tórax y abdomen, examen de fondo de ojo, ecografía y tomografía axial computarizada (TAC) abdominal. Las pruebas invasivas formaron parte de un segundo nivel de estudio cuando las pruebas incruentas no resultaron concluyentes. El curso evolutivo se ha utilizado para definir la causa de FOD en algunos casos sin diagnóstico concluyente que fueron seguidos durante tiempo suficiente. Se utilizó para hacer el estudio comparativo una serie publicada por nosotros⁴, que incluía 85 casos (serie B) recogidos en el período de 1982-1989, seleccionados con los mismos criterios. Es conveniente matizar que las pruebas realizadas para llegar al diagnóstico en los años ochenta no son las mismas que las utilizadas en la actualidad, ya que determinadas técnicas como la TAC o algunos procedimientos analíticos sólo se realizaban como segunda línea de estudio.

Se trata, pues, de un estudio observacional longitudinal y retrospectivo. El método estadístico utilizado fue χ^2 .

Resultados

En la serie A cumplieron criterios de inclusión 30 enfermos (19 mujeres) con edades comprendidas entre 19 y 90 años (edad media: 46 años). Se realizó un diagnóstico etiológico en 27 casos (90%). En la tabla 1 se detallan los diagnósticos finales. En los tres casos de tuberculosis se trataba de la forma miliar. Los dos abscesos eran intraabdominales y estaban localizados uno en el espacio pararenal izquierdo y el otro, subfrénico. El tumor sólido se trataba de un leiomioma gástrico. De los cinco casos de vasculitis, dos de ellos eran una poliarteritis nudosa clásica, dos arteritis de la temporal y una vasculitis por hipersensibilidad. Los dos casos de hepatitis granulomatosa eran idiopáticos. El grupo «miscelánea» comprendía un caso de mielofibrosis, uno de hipertermia habitual y uno de fiebre mediterránea familiar.

En el estudio comparativo entre ambas series no hubo diferencias significativas en cuanto a edad y sexo. Sin embargo, encontramos cambios significativos en

TABLA 1
Fiebre de origen desconocido clásica

	Serie A (1997-2004) n = 30	Serie B (1982-1989) n = 85
Infecciones	8 (27%)	9 (11%)
Tuberculosis	3	8
Abscesos intraabdominal	2	0
Leishmaniasis visceral	2	1
Mononucleosis infecciosa	1	0
Tumores	1 (3%)	24 (28%)
Linfomas	0	12
Sólidos	1	10
Otros	0	2
Colágeno	11 (37%)	25 (29%)
Vasculitis	5	19
Enfermedad de Still	5	5
Otros	1	1
Miscelánea	7 (23%)	14 (17%)
Hepatitis granulomatosa	2	2
Crohn	2	2
Otras	3	10
Fiebre de origen desconocido	3 (10%)	13 (15%)

todas las categorías diagnósticas. La incidencia es mucho menor en la serie actual, pasando de 85 a 30 sujetos con criterios de FOD. En ambas series son las enfermedades del colágeno las causas más frecuentes de FOD clásica, pero en la serie A el porcentaje es significativamente mayor ($p < 0,05$). En cuanto a los tumores hay una clara disminución, pasando del 28% al 3% de los diagnósticos ($p < 0,05$) y desapareciendo las neoplasias hematológicas como causa de FOD clásica. El peso específico de las infecciones ha aumentado en los últimos años de forma significativa ($p < 0,05$) con un incremento del 11% al 27%, al igual que el grupo miscelánea ($p < 0,05$), que pasa del 17% al 23%. Encontramos una disminución significativa ($p < 0,05$) del porcentaje de FOD idiopática con una disminución del 15% al 10% de los casos totales del FOD.

En cuanto a los métodos diagnósticos, en la serie A en dos casos (6%) se llegó al diagnóstico por medios serológicos, en doce casos (40%) se diagnosticó por el curso evolutivo y dieciséis fueron diagnosticados por diversas biopsias (54%) (fig. 1). En el estudio comparativo de ambas series hubo predominio de la biop-

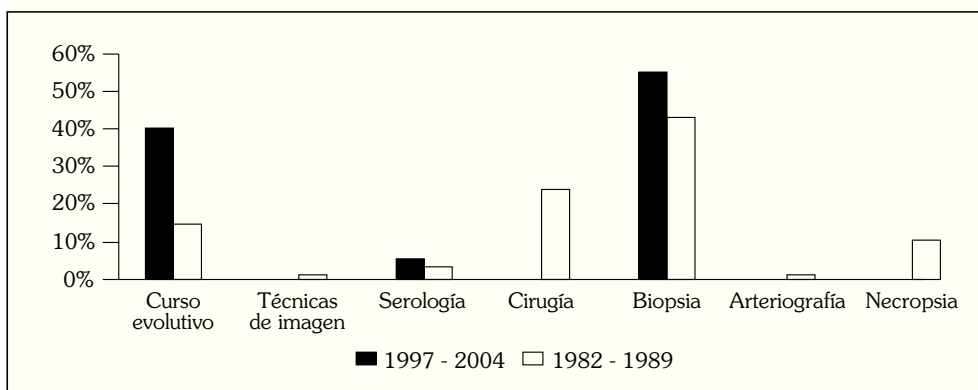


Fig. 1. Método de diagnóstico final en 115 enfermos con FOD clásica.

sia como método diagnóstico; sin embargo, la cirugía (laparotomía/toracotomía), la radiología y la necropsia desaparecen en la serie más reciente como medio de diagnóstico. El curso clínico como diagnóstico fue menos frecuente en la serie B ($p < 0,05$).

Discusión

Dado que en la edad y el sexo en ambas series no hay diferencias estadísticas, se trata de una población homogénea en la que la exposición a factores epidemiológicos ha debido ser similar. Por todo ello habría que esperar una incidencia similar de FOD y un espectro etiológico parecido. Sin embargo, la metodología diagnóstica se ha perfeccionado en las últimas décadas. La aparición de la tomografía axial computarizada, la resonancia magnética y la optimización de la ecografía han supuesto una mayor precocidad y eficiencia diagnóstica con toma de muestras dirigidas. La mejora de las técnicas microbiológicas, serológicas e inmunológicas ha condicionado también la mayor prontitud en el diagnóstico. Todos estos cambios han condicionado que las enfermedades se diagnostiquen antes de que la fiebre se prolongue y se cumplan los criterios de FOD clásica, por lo que ha decrecido su incidencia. Los tumores son la categoría que más ha disminuido como causa de FOD clásica. En este mismo contexto advertimos la regresión de la FOD idiopática. El peso específico de las infecciones y las colagenopatías ha aumentado, aunque el número total de casos en ambas categorías ha disminuido. Persisten las enfermedades del colágeno como la causa más frecuente de FOD clásica. Estos hallazgos coinciden con estudios publicados por otros autores. Vanderschueren et al⁵ señalan que la categoría diagnóstica más prevalente dentro de la FOD clásica son las enfermedades inflamatorias no infecciosas. De la misma manera, Ramos et al en un estudio que recoge la ex-

periencia en FOD de autores españoles durante 20 años⁶ relaciona el cambio en el espectro etiológico con la mejora en las técnicas diagnósticas. De hecho, la mayoría de los trabajos publicados sobre FOD son de los años ochenta y noventa⁷⁻⁹, por lo que determinadas técnicas diagnósticas (sobre todo de imagen) no eran incluidas de manera sistemática en la primera semana de estudio de la FOD. Este hecho puede explicar, al menos en parte, la variación en el espectro de las enfermedades responsables de FOD. Un hecho que tenemos presente es el aumento de pacientes inmigrantes que acuden a nuestros centros sanitarios. Aunque *a priori* podríamos pensar que este elemento nuevo introduciría cambios en frecuencia y causa de FOD en nuestra serie, el hecho es que no parece haber afectado a dichos parámetros.

La FOD clásica, como la verdad científica vigente, es provisional y cambia con el tiempo, pero resiste y constituye todavía un difícil reto para el internista.

BIBLIOGRAFÍA

1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report of 100 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1961;40:1-30.
2. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin-reexamined and redefined. *Curr Clin Topics Infect Dis*. 1991;11:35-51.
3. López Rodríguez M, Vázquez Muñoz E, Gómez Cerezo J, Suárez García I, Ríos Blanco JJ, Atienza Saura M, et al. Rentabilidad de la tomografía axial computarizada en el diagnóstico de la fiebre de origen desconocido clásica. *Rev Clin Esp*. 2005;205(1):19-23.
4. Barbado FJ, Vázquez JJ, Peña JM, Arnalich F, Ortiz-Vázquez J. Pyrexia of unknown origin: changing spectrum of diseases in two consecutive series. *Postgrad Med J*. 1992;68: 884-7.
5. Vanderschueren S, Knockaert D, Adrianssens T, Demey W, Durnez A, Blockmans D, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin. *Arch Intern Med*. 2003;163:1033-41.
6. Ramos JM, Ramos R, Herrero F. Fiebre de origen desconocido en Medicina Interna. Experiencia de autores españoles durante 20 años. *An Med Interna*. 1997;14:585-92.
7. Barbado FJ, Vázquez JJ, Peña JM, Seoane GJ, Arnalich F, Gil A. Fever of unknown origin: a survey on 133 patients. *J Med*. 1984;15:185-92.
8. De Klein EMHA, Van Lier HJJ, Van der Mer JWM. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1997;76:401-14.
9. Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ. Recurrent or episodic fever of unknown origin. *Arch Intern Med*. 1996;156:618-20.