



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Editorial

### Fiebre de duración intermedia: nuevos tiempos, nuevas herramientas y cambio de espectro

### Fever of intermediate duration: New times, new tools and change of spectrum

José A. Oteo

Área de Enfermedades Infecciosas, Hospital San Pedro, Centro de Investigación Biomédica de La Rioja, Logroño, La Rioja, España

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

On-line el 7 de julio de 2010

La fiebre es el signo clínico que con más frecuencia nos hace sospechar un proceso infeccioso. Como regla general, esta fiebre es debida a infecciones de las vías respiratorias, de las vías urinarias y/o del tracto gastrointestinal, siendo mucho menos frecuentes las infecciones del sistema nervioso, la piel y las partes blandas y el sistema osteomuscular. La frecuencia, el tipo y la gravedad de estas infecciones dependen, en general, de una serie de factores que abarcan desde factores propios del agente infeccioso (virulencia) hasta factores del huésped (p. ej. estado inmunitario y vacunación previa), pasando por la estacionalidad y el lugar de residencia o de adquisición de la infección (endemis-mos). De todos es sabido que los procesos víricos y parasitarios suelen afectar con más frecuencia a niños y a jóvenes y que a medida que envejecemos, las infecciones bacterianas van adquiriendo más entidad y, por lo general, más gravedad.

La fiebre sin un foco aparente (tos, molestias urinarias, trastornos gastrointestinales, etc.) en pacientes previamente sanos es también muy frecuente, y habitualmente se autolimita en unos días. De hecho, un gran número de pacientes en los que no hay otra sintomatología o signos de gravedad no llegan a acudir al médico. ¿Quién no ha estado afectado durante unos días de un síndrome febril sin focalidad? No obstante, en la práctica clínica un pequeño porcentaje de los pacientes va a continuar con la fiebre como principal signo de enfermedad durante más tiempo y pueden requerir la realización de exploraciones complementarias encaminadas a encontrar la etiología del proceso y su correcto tratamiento. Los tratados clásicos de medicina interna y los tratados de enfermedades infecciosas distinguen entre la «fiebre de corta duración» y/o fiebre aguda y la «fiebre de origen desconocido»<sup>1,2</sup>. Otro término bien diferenciado, en esta ocasión acuñado en España, y en mi opinión totalmente exportable al

resto de la comunidad médica es el de «fiebre de duración intermedia» (FDI)<sup>3-5</sup>.

Independientemente de su definición y de sus causas, podríamos decir que la FDI es el resultado del afán que tenemos los médicos del sistema público de «ordenar» los procesos, utilizando la mejor evidencia científica del momento (gestión clínica). Así, nos encontramos con un proceso clínico frecuente sujeto a cambios en su espectro etiológico derivados de una serie de factores muy variados, entre los que podríamos enumerar, al igual que en la fiebre de corta duración y la fiebre de origen desconocido, desde localismos hasta el tan debatido cambio climático o el calendario vacunal de la comunidad en la que estudiemos el proceso.

Un paciente afecto de FDI es aquel que presenta un síndrome febril ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ) de más de 7 y menos de 28 días de evolución sin una focalidad que oriente al diagnóstico, que tras una evaluación inicial que incluye historia clínica completa, exploración física, hemograma y pruebas bioquímicas elementales de sangre y orina y radiografía del tórax en 2 posiciones permanece sin un diagnóstico. Como se ha dicho, su etiología es variable y cambiante en el tiempo, y del conocimiento de su espectro etiológico se pueden derivar opciones de manejo terapéutico empírico altamente rentables para la comunidad<sup>3-5</sup>.

En este mismo número de *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, Espinosa et al nos muestran en un diseño de estudio prospectivo el espectro clínico actual de la FDI en su ámbito de influencia en Sevilla y lo comparan con los hallazgos etiológicos que obtuvieron en la década de 1980 mediante un protocolo en parte superponible<sup>6</sup>. Para centrar bien el proceso excluyen a los menores de 14 años, a los infectados por el VIH y a los inmunodeprimidos por otras causas, a los usuarios de drogas por vía parenteral, a los inmigrantes que lleven menos de 1 año en España, a los enfermos crónicos y a los pacientes que hubieran realizado un viaje internacional en los últimos 6 meses. Ese mismo grupo fue el que hace años acuñó el término de FDI y propuso un

Véase contenido relacionado en DOI: 10.1016/j.eimc.2009.07.014

Correo electrónico: jaoteo@riojasalud.es

protocolo de actuación en el que se recomendaba la utilización empírica de doxiciclina para el tratamiento de este proceso<sup>3,4</sup>. La recomendación se basaba en que la fiebre Q, el tífus murino y otras infecciones causadas por microorganismos sensibles a este antibiótico eran las principales causas de la FDI. El proceso y la propuesta fueron, no sin discusión<sup>7,8</sup>, bien acogidos en Andalucía, en la que se adoptó como un «proceso asistencial integrado»<sup>9</sup>.

Nava et al encuentran diferencias en el espectro etiológico al comparar los dos períodos de estudio<sup>6</sup>. A pesar de que las causas infecciosas siguen siendo las causantes mayoritarias del proceso y la infección por *Coxiella burnetii* (fiebre Q) la causa más frecuente, han surgido «nuevas causas» de FDI, como la infección por parvovirus B-19 y virus del grupo herpes, y los casos de FDI secundarios a neoplasias y a conectivopatías se han incrementado. Era de esperar que tras el esfuerzo de las administraciones en campañas de saneamiento de la cabaña ganadera la brucelosis haya descendido notablemente y en la actualidad sea una afección que recordamos los que peinamos canas. Por otro lado, no es que en el primer período hubiera menos infecciones víricas, sino que algunas de ellas (p. ej. parvovirus B-19) no se investigaban. También es de notar que han estudiado menos casos de FDI en el segundo período y que han llegado a un diagnóstico etiológico en un menor porcentaje (81,1 vs. 60,9%). En parte, estos resultados pueden achacarse al éxito de la instauración del proceso en su ámbito. El manejo y el tratamiento empírico de la FDI con doxiciclina hacen que se remitan menos pacientes a la atención especializada ahorrando costes y molestias para los pacientes.

¿Podemos seguir recomendando la doxiciclina empírica en el manejo y el tratamiento de la FDI? Los datos aportados por Espinosa et al siguen apoyando su uso<sup>6</sup>, si bien sería recomendable utilizar un análisis sencillo que ayudara a discriminar entre los pacientes afectados de infecciones bacterianas y los afectados de viriasis u otros procesos. Así, podría merecer la pena el esfuerzo de determinar la PCR y la procalcitonina, ya que de resultar útiles se podría dar un paso más en la racionalización y el manejo de estos pacientes<sup>10</sup>. Nuestro grupo, muy sensible a este tipo de procesos, también estudió las causas de FDI en La Rioja, encontrando un espectro en parte superponible al encontrado en Sevilla. En nuestro caso pudimos identificar un agente infeccioso en un 74%. El 5,6% de los pacientes presentaba una etiología no infecciosa y en un 20,4% no pudimos encontrar la causa que se autolimitó. En nuestro medio fueron las infecciones por *Rickettsia* spp. (en su manifestación de fiebre exantemática) y la fiebre Q las infecciones específicas que con más frecuencia fueron causa de FDI. En nuestro caso, con la utilización empírica de doxiciclina habiéramos tratado correctamente al menos el 65% de las FDI de origen infeccioso. El otro grupo de causa infecciosa de la FDI fueron las viriasis (22,5%), en su mayoría síndromes mononucleósicos por virus de Epstein-Barr y/o infecciones por parvovirus B-19, sin olvidar la infección aguda por el VIH<sup>11</sup>.

En los últimos años y gracias a la utilización de las técnicas de biología molecular, como la PCR y el cultivo celular en tubo cerrado (Shell-Vial), se han descrito en España, al igual que en el resto del mundo, otras posibles causas infecciosas de FDI<sup>12-15</sup>.

Nava et al, si bien no aplican estas técnicas en su protocolo de estudio, hacen referencia a estas y a la posibilidad de que algunos de los pacientes afectados de FDI sufriera una de estas infecciones. En todo caso, la utilización de doxiciclina sería apropiada, ya que es el antibiótico de elección en estas infecciones.

Se podría hacer un repaso exhaustivo de todas las posibles causas de FDI que pienso escapan al objetivo de esta editorial. Sea bienvenido el esfuerzo y las reflexiones vertidos en el artículo de Espinosa et al<sup>6</sup>. Desde aquí se invita a estudiar las causas de FDI en las diferentes regiones españolas. En momentos de crisis, como el actual, en el que hay que racionalizar el gasto sanitario, definir el espectro clínico de la FDI y proponer un algoritmo de tratamiento en el que habría que tener en cuenta ciertos localismos, diferentes grupos de edad y posiblemente algún marcador que distinga de forma sensible entre infecciones víricas y bacterianas puede ahorrar muchas molestias al paciente y dinero a la enferma sanidad pública.

## Bibliografía

1. Tudela Hita P, Urrutia de Diego A. Fiebre aguda y fiebre de origen desconocido. XVI edición. En: Farreras-Rozman Medicina Interna. Elsevier España SL, 2010; 321:2574-80.
2. Mackowiak PA, Durack DT. In: Mandell, Douglas, and Bennett's, Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. 7th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2010. 51:779-89.
3. Bernabeu-Wittel M, Cordero E, Viciano P, Pachón J. Etiología y criterios de ingreso del síndrome febril sin focalidad. *Med Clin (Barc)*. 1999;113:718-9.
4. Bernabeu-Wittel M, Pachón J, Alarcón A, López-Cortés LF, Viciano P, Jiménez-Mejías ME, et al. Murine typhus as a common cause of fever of intermediate duration. A 17-year study in the South of Spain. *Arch Intern Med*. 1999;159:872-6.
5. Rivero A, Zambrana JL, Pachón J. Fiebre de duración intermedia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:147-52.
6. Espinosa N, Cañas E, Bernabeu-Wittel M, Martín A, Viciano P, Pachón J. The changing etiology of fever of intermediate duration. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2010. doi:10.1016/j.eimc.2009.07.014.
7. Sánchez-Tejero E, García-Sánchez E. ¿Tratamiento empírico de la fiebre de duración intermedia con doxiciclina? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:365. [Este número].
8. Rivero A, Zambrana JL, Pachón J. ¿Tratamiento empírico de la fiebre de duración intermedia con doxiciclina? Réplica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:365-6.
9. [consultado 1/5/2010]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/procesos/documentos.asp?idp=128E-Host>.
10. Pfäfflin A, Schleicher E. Inflammation markers in point-of-care testing (POCT). *Anal Biochem*. 2009;393:1473-80.
11. Metola L, Ibarra V, Blanco JR, Sanz M, Portillo A, Oteo JA. Causas de fiebre de duración intermedia en nuestra área. Programa y libro de abstracts del IV Congreso de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas del Norte (SEINORTE); 14-16 de junio de 2007; Logroño (La Rioja). Abstract 26.
12. Oteo JA, Portillo A, Santibañez S, Blanco JR, Pérez L, Ibarra V. Human *Rickettsia felis* infections diagnosed by PCR in Spain. *J Clin Microbiol*. 2006;44:2669-71.
13. Oteo JA, Brouqui P. Ehrlichiosis y anaplasmosis humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:375-80.
14. Jado I, Oteo JA, Aldamiz M, Gil H, Escudero R, Ibarra V, et al. *Rickettsia monacensis*. A new pathogen causing human disease. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1405-7.
15. Aguirrebengoa K, Portillo A, Santibañez S, Marín JJ, Montejo M, Oteo JA. First human *Rickettsia sibirica mongolitimonae* infection in Spain. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:528-9.